



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 12 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 15, 16, 17, 18 y 21 DE JUNIO DE 2021
SESIÓN EXTRAORDINARIA 22 y 24 DE JUNIO DE 2021

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
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.3.2. Nueva forma farmacéutica
 - 3.3.1. Nueva concentración
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Andrey Forero Espinosa
Adriana Magally Monsalve Arias
Guillermo José Pérez Blanco

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. PIQRAY® ALPELISIB 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199754
Radicado : 20211056897
Fecha : 24/03/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Piqray es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones: Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl), 3 (GPA >250 a 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA > 100 a 126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7 a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥ 126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] y/o HbA1c ≥ 6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA > 160 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA 160 a 250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

En el estudio clínico de fase III, de las pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8 a 10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió a sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia.

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada,

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Hipotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodiseestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens- Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

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

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤ 1 (GPA < 160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant.

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2 a 220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1 - 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib en el ser humano es baja ($\leq 15\%$) y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibitor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la Warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg

¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tablas 2, 3 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .



Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad).</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
<p>¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos.</p> <p>² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).</p> <p>³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.</p>	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.



Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Grado	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior ² .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.

³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

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



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211056897
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211056897
- Declaración Sucinta: Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211056897

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de alpelisib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina, el interesado allega como soporte clínico pivotal resultados del estudio SOLAR-1, en el que se evidenció un efecto en sobrevida libre de progresión (PFS) con un HR=0,65 estadísticamente significativo, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (OS) HR=0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15; p unilateral = 0,15); tampoco se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida.

El estudio SOLAR-1 incluyó mujeres postmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con y sin mutación PIK3CA que progresó después de recibir inhibidores de aromatasa en primera línea.

En vista de que la evidencia clínica allegada no permite resolver la incertidumbre en relación con un beneficio en sobrevida global o calidad de vida, el interesado debe presentar información clínica adicional que soporte un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de alpelisib en la indicación solicitada.

Adicionalmente, el interesado debe:

- Justificar la inclusión en el estudio SOLAR-1 de pacientes negativos para la mutación PIK3CA para los cuales era poco probable que el medicamento funcionara, pero sí fueron expuestos al riesgo de los efectos adversos del medicamento.
- Justificar la relevancia clínica del efecto en PFS que no repercutió en diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global, aunque hay una tendencia a un posible beneficio modesto en OS del 14%, que no descarta un posible efecto negativo que podría llegar a ser hasta del 15%, HR=0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15; p unilateral = 0,15).

Justificar la relevancia de la evidencia de alpelisib en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina, dado que según el estado del arte, la terapia en primera línea para estos pacientes no es solo inhibidor de aromatasa, sino

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia endocrina más inhibidores de CDK4/6, pacientes poco representados en el estudio SOLAR-1

3.1.1.2. PIQRAY® ALPELISIB 250 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199783
Radicado : 20211057089
Fecha : 25/03/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Piqray es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl), 3 (GPA >250 a 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA > 100 a 126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7 a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA \geq 126 mg/dl [\geq 7,0 mmol/l] y/o HbA1c \geq 6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado \geq 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado \geq 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

En el estudio clínico de fase III, de las pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8 a 10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió a sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia.

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

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

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤ 1 (GPA < 160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant.

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2 a 220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1 - 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib en el ser humano es baja ($\leq 15\%$) y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibitor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la Warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg

¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tablas 2, 3 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .



Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad).</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
<p>¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos.</p> <p>² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinadonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).</p> <p>³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.</p>	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Grado	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior ² .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.

³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211057089
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057089
- Declaración Sucinta: Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057089

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de alpelisib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina, el interesado allega como soporte clínico pivotal resultados del estudio SOLAR-1, en el que se evidenció un efecto en sobrevida libre de progresión (PFS) con un HR=0,65 estadísticamente significativo, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (OS) HR=0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15; p unilateral = 0,15); tampoco se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida.

El estudio SOLAR-1 incluyó mujeres postmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con y sin mutación PIK3CA que progresó después de recibir inhibidores de aromatasa en primera línea.

En vista de que la evidencia clínica allegada no permite resolver la incertidumbre en relación con un beneficio en sobrevida global o calidad de vida, el interesado debe presentar información clínica adicional que soporte un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de alpelisib en la indicación solicitada.

Adicionalmente, el interesado debe:

- Justificar la inclusión en el estudio SOLAR-1 de pacientes negativos para la mutación PIK3CA para los cuales era poco probable que el medicamento funcionara, pero sí fueron expuestos al riesgo de los efectos adversos del medicamento.
- Justificar la relevancia clínica del efecto en PFS que no repercutió en diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global, aunque hay una tendencia a un posible beneficio modesto en OS del 14%, que no descarta un posible efecto negativo que podría llegar a ser hasta del 15%, HR=0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15; p unilateral = 0,15).

Justificar la relevancia de la evidencia de alpelisib en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina, dado que según el estado del arte, la terapia en primera línea para estos pacientes no es solo inhibidor de aromatasa, sino

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia endocrina más inhibidores de CDK4/6, pacientes poco representados en el estudio SOLAR-1

3.1.1.3. PIQRAY® ALPELISIB 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199789
Radicado : 20211057140
Fecha : 25/03/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Piqray es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones: Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diagnóstico de una reacción cutánea severa, Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl), 3 (GPA >250 a 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA > 100 a 126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7 a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥ 126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] y/o HbA1c ≥ 6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA > 160 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA 160 a 250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

En el estudio clínico de fase III, de las pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8 a 10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió a sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas.

La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁶ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

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

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤ 1 (GPA < 160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant.

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2 a 220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1 - 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib en el ser humano es baja ($\leq 15\%$) y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la Warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg

¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tablas 2, 3 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y



beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .



Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad).</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
<p>¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos.</p> <p>² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).</p> <p>³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.</p>	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.



Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Grado	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior ² .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.

³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211057140
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057140
- Declaración Sucinta: Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057140

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de alpelisib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina, el interesado allega como soporte clínico pivotal resultados del estudio SOLAR-1, en el que se evidenció un efecto en sobrevida libre de progresión (PFS) con un HR=0,65 estadísticamente significativo, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (OS) HR=0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15; p unilateral = 0,15); tampoco se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida.

El estudio SOLAR-1 incluyó mujeres postmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con y sin mutación PIK3CA que progresó después de recibir inhibidores de aromatasa en primera línea.

En vista de que la evidencia clínica allegada no permite resolver la incertidumbre en relación con un beneficio en sobrevida global o calidad de vida, el interesado debe presentar información clínica adicional que soporte un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de alpelisib en la indicación solicitada.

Adicionalmente, el interesado debe:

- Justificar la inclusión en el estudio SOLAR-1 de pacientes negativos para la mutación PIK3CA para los cuales era poco probable que el medicamento funcionara, pero sí fueron expuestos al riesgo de los efectos adversos del medicamento.
- Justificar la relevancia clínica del efecto en PFS que no repercutió en diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global, aunque hay una tendencia a un posible beneficio modesto en OS del 14%, que no descarta un posible efecto negativo que podría llegar a ser hasta del 15%, HR=0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15; p unilateral = 0,15).
- Justificar la relevancia de la evidencia de alpelisib en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina, dado que según el estado del arte, la terapia en primera línea para estos pacientes no es solo

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**inhibidor de aromatasa, sino terapia endocrina más inhibidores de CDK4/6,
pacientes poco representados en el estudio SOLAR-1.**

3.1.1.4 VITRAKVI® CÁPSULAS DE 25 MG

Expediente : 20199891
Radicado : 20211058732
Fecha : 26/03/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene Sulfato de Larotrectinib, equivalente a 25 mg de Larotrectinib.

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones:

VITRAKVI en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de forma directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de advertencias y precauciones y los que se incluyen a continuación reflejan la exposición a VITRAKVI en 176 pacientes, con inclusión de 70 (40 %) pacientes expuestos durante más de 6 meses y 35 (20 %) pacientes expuestos durante más de 1 año. VITRAKVI se estudió en un ensayo de determinación de la dosis para adultos [LOXO-TRK-14001 (n = 70)], un ensayo de determinación de la dosis pediátrico [SCOUT (n = 43)] y un ensayo de un único grupo [NAVIGATE (n = 63)]. Todos los pacientes presentaban un tumor sólido irreseccable o metastásico y no contaban con opciones de tratamiento alternativas que fueran satisfactorias o progresión de la enfermedad después del tratamiento.

Entre estos 176 pacientes, la mediana de la edad fue de 51 años (rango: 28 días a 82 años); el 25 % tenía 18 años o menos; el 52 % eran hombres y el 72 % eran blancos, el 11 % eran hispanos/latinos, el 8 % eran de raza negra y el 3 % asiáticos. Los tumores más frecuentes en orden de frecuencia descendente fueron el sarcoma de tejidos blandos (16 %), de glándulas salivales (11 %), de pulmón (10 %), de tiroides (9 %), de colon (8 %), el fibrosarcoma infantil (8 %), el primario del sistema nervioso central (SNC) (7 %) o el melanoma (5 %). Las fusiones del gen NTRK se observaron en el 60 % de los pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los adultos (80 %) recibieron 100 mg de VITRAKVI por vía oral dos veces al día y el 68 % de los pacientes pediátricos (18 años o menos)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron 100 mg/m² de VITRAKVI dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg dos veces al día. La dosis osciló entre 50 mg por día y 200 mg dos veces al día en adultos y 9,6 mg/m² dos veces al día a 120 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en orden de frecuencia descendente fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia, aumento de la AST, tos, aumento de la ALT, estreñimiento y diarrea.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron fiebre, diarrea, septicemia, dolor abdominal, deshidratación, celulitis y vómitos. Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 51 % de los pacientes; se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción o reducción de la dosis en el 37 % de los pacientes y el 13 % debió interrumpir de forma definitiva VITRAKVI debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-2 % cada una) que derivaron en la interrupción de VITRAKVI fueron edema cerebral, perforación intestinal, derrame pericárdico, derrame pleural, obstrucción del intestino delgado, deshidratación, fatiga, aumento de la ALT, aumento de la AST, fístula enterocutánea, aumento de las amilasas, aumento de las lipasas, debilidad muscular, dolor abdominal, astenia, disminución del apetito, disnea, hiponatremia, ictericia, síncope, vómitos, leucemia mieloide aguda y náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que derivaron en la modificación de la dosis (interrupción o reducción) fueron el aumento de la ALT (6 %), el aumento de la AST (6 %) y los mareos (3 %). La mayoría de las reacciones adversas (82 %) que derivaron en la modificación de la dosis se produjeron durante los primeros tres meses de exposición.

Las reacciones adversas a VITRAKVI que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y las anomalías de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en ≥ 5 % de los pacientes se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VITRAKVI

Reacción adversa	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
General		
Fatiga	37	3
Fiebre	18	1
Edema periférico	15	0
Gastrointestinal		
Náuseas	29	1
Vómitos	26	1
Estreñimiento	23	1
Diarrea	22	2
Dolor abdominal	13	2
Sistema Nervioso		
Mareos	28	1
Dolor de cabeza	14	0
Respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos	26	0
Disnea	18	2
Congestión nasal	10	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	15	4
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Artralgia	14	1
Mialgia	14	1
Debilidad muscular	13	0
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	12	1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	13	2
Vascular		
Hipertensión	11	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caida	10	1

* Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI-CTCAE) v 4.03.

** Una reacción adversa de Grado 4 de fiebre

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con VITRAKVI

Anormalidades de laboratorio	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
Química		
ALT aumentado	45	3
AST aumentado	45	3
Hipoalbuminemia	35	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	30	3
Análisis hematológicos		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

* El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un laboratorio de referencia y post-tratamiento valor disponible que varió de 170 a 174 pacientes.

** NCI-CTCAE v 4.03.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó mareos,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducido.

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes
Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta que el

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto version 01 Agosto de 2018. allegado mediante radicado No. 20211058732
- Información para prescribir version 01 Agosto de 2018. allegado mediante radicado No. 20211058732

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

Composición:

Cada cápsula contiene Sulfato de Larotrectinib, equivalente a 25 mg de Larotrectinib.

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones:

VITRAKVI (larotrectinib) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de forma directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de advertencias y precauciones y los que se incluyen a continuación reflejan la exposición a VITRAKVI en 176 pacientes, con inclusión de 70 (40 %) pacientes expuestos durante más de 6 meses y 35 (20 %) pacientes expuestos durante más de 1 año. VITRAKVI se estudió en un ensayo de determinación de la dosis para adultos [LOXO-TRK- 14001 (n = 70)], un ensayo de determinación de la dosis pediátrico [SCOUT (n = 43)] y un ensayo de un único grupo [NAVIGATE (n = 63)]. Todos los pacientes presentaban un tumor sólido irreseccable o metastásico y

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no contaban con opciones de tratamiento alternativas que fueran satisfactorias o progresión de la enfermedad después del tratamiento.

Entre estos 176 pacientes, la mediana de la edad fue de 51 años (rango: 28 días a 82 años); el 25 % tenía 18 años o menos; el 52 % eran hombres y el 72 % eran blancos, el 11 % eran hispanos/latinos, el 8 % eran de raza negra y el 3 % asiáticos. Los tumores más frecuentes en orden de frecuencia descendente fueron el sarcoma de tejidos blandos (16 %), de glándulas salivales (11 %), de pulmón (10 %), de tiroides (9 %), de colon (8 %), el fibrosarcoma infantil (8 %), el primario del sistema nervioso central (SNC) (7 %) o el melanoma (5 %). Las fusiones del gen NTRK se observaron en el 60 % de los pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los adultos (80 %) recibieron 100 mg de VITRAKVI por vía oral dos veces al día y el 68 % de los pacientes pediátricos (18 años o menos) recibieron 100 mg/m² de VITRAKVI dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg dos veces al día. La dosis osciló entre 50 mg por día y 200 mg dos veces al día en adultos y 9,6 mg/m² dos veces al día a 120 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en orden de frecuencia descendente fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia, aumento de la AST, tos, aumento de la ALT, estreñimiento y diarrea.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron fiebre, diarrea, septicemia, dolor abdominal, deshidratación, celulitis y vómitos. Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 51 % de los pacientes; se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción o reducción de la dosis en el 37 % de los pacientes y el 13 % debió interrumpir de forma definitiva VITRAKVI debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-2 % cada una) que derivaron en la interrupción de VITRAKVI fueron edema cerebral, perforación intestinal, derrame pericárdico, derrame pleural, obstrucción del intestino delgado, deshidratación, fatiga, aumento de la ALT, aumento de la AST, fistula enterocutánea, aumento de las amilasas, aumento de las lipasas, debilidad muscular, dolor abdominal, astenia, disminución del apetito, disnea, hiponatremia, ictericia, síncope, vómitos, leucemia mieloide aguda y náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que derivaron en la modificación de la dosis (interrupción o reducción) fueron el aumento de la ALT (6 %), el aumento de la AST (6 %) y los mareos (3 %). La mayoría de las reacciones adversas (82 %) que derivaron en la modificación de la dosis se produjeron durante los primeros tres meses de exposición

Las reacciones adversas a VITRAKVI que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y las anomalías de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en ≥ 5 % de los pacientes se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 2 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VITRAKVI

Reacción adversa	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
General		
Fatiga	37	3
Fiebre	18	1
Edema periférico	15	0
Gastrointestinal		
Náuseas	29	1
Vómitos	26	1
Estreñimiento	23	1
Diarrea	22	2
Dolor abdominal	13	2
Sistema Nervioso		
Mareos	28	1
Dolor de cabeza	14	0
Respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos	26	0
Disnea	18	2
Congestión nasal	10	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	15	4
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Artralgia	14	1
Mialgia	14	1
Debilidad muscular	13	0
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	12	1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	13	2
Vascular		
Hipertensión	11	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caida	10	1

* Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI-CTCAE) v 4.03.

** Una reacción adversa de Grado 4 de fiebre

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con VITRAKVI

Anormalidades de laboratorio	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
Química		
ALT aumentado	45	3
AST aumentado	45	3
Hipoalbuminemia	35	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	30	3
Análisis hematológicos		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

* El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un laboratorio de referencia y post-tratamiento valor disponible que varió de 170 a 174 pacientes.

** NCI-CTCAE v 4.03.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mareos, trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducido.

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la $C_{máx.}$ y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes

Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx.}$ y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.

- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 12 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.0 del producto VITRAKVI. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Frente a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, se ratifica el concepto del Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version 01 Agosto de 2018 y la información para prescribir version 01 Agosto de 2018 allegados mediante radicado No. 20211058732.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.5 VITRAKVI® SOLUCIÓN ORAL DE 20 MG/ML

Expediente : 20200411
Radicado : 20211067648
Fecha : 09/04/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada ml de solución oral contiene Sulfato de Larotrectinib, equivalente a 20 mg de Larotrectinib.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

VITRAKVI en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de forma directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de advertencias y precauciones y los que se incluyen a continuación reflejan la exposición a VITRAKVI en 176 pacientes, con inclusión de 70 (40 %) pacientes expuestos durante más de 6 meses y 35 (20 %) pacientes expuestos durante más de 1 año. VITRAKVI se estudió en un ensayo de determinación de la dosis para adultos [LOXO-TRK-14001 (n = 70)], un ensayo de determinación de la dosis pediátrico [SCOUT (n = 43)] y un ensayo de un único grupo [NAVIGATE (n = 63)]. Todos los pacientes presentaban un tumor sólido irreseccable o metastásico y no contaban con opciones de tratamiento alternativas que fueran satisfactorias o progresión de la enfermedad después del tratamiento.

Entre estos 176 pacientes, la mediana de la edad fue de 51 años (rango: 28 días a 82 años); el 25 % tenía 18 años o menos; el 52 % eran hombres y el 72 % eran blancos, el 11 % eran hispanos/latinos, el 8 % eran de raza negra y el 3 % asiáticos. Los tumores más frecuentes en orden de frecuencia descendente fueron el sarcoma de tejidos blandos (16 %), de glándulas salivales (11 %), de pulmón (10 %), de tiroides (9 %), de colon (8 %), el fibrosarcoma infantil (8 %), el primario del sistema nervioso central (SNC) (7 %) o el melanoma (5 %). Las fusiones del gen NTRK se observaron en el 60 % de los pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los adultos (80 %) recibieron 100 mg de VITRAKVI por vía oral dos veces al día y el 68 % de los pacientes pediátricos (18 años o menos) recibieron 100 mg/m² de VITRAKVI dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg dos veces al día. La dosis osciló entre 50 mg por día y 200 mg dos veces al día en adultos y 9,6 mg/m² dos veces al día a 120 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en orden de frecuencia descendente fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia, aumento de la AST, tos, aumento de la ALT, estreñimiento y diarrea.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron fiebre, diarrea, septicemia, dolor abdominal, deshidratación, celulitis y vómitos. Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 51 % de los pacientes; se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción o reducción de la dosis en el 37 % de los pacientes y el 13 % debió interrumpir de forma definitiva VITRAKVI debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-2 % cada una) que derivaron en la interrupción de VITRAKVI fueron edema cerebral, perforación intestinal, derrame pericárdico, derrame pleural, obstrucción del intestino delgado, deshidratación, fatiga, aumento de la ALT, aumento de la AST, fístula enterocutánea, aumento de las amilasas, aumento de las lipasas, debilidad muscular, dolor abdominal, astenia, disminución del apetito, disnea, hiponatremia, ictericia, síncope, vómitos, leucemia mieloide aguda y náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que derivaron en la modificación de la dosis (interrupción o reducción) fueron el aumento de la ALT (6 %), el aumento de la AST (6 %) y los mareos (3 %). La mayoría de las reacciones adversas (82 %) que derivaron en la modificación de la dosis se produjeron durante los primeros tres meses de exposición.

Las reacciones adversas a VITRAKVI que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y las anomalías de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en ≥ 5 % de los pacientes se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VITRAKVI

Reacción adversa	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
General		
Fatiga	37	3
Fiebre	18	1
Edema periférico	15	0
Gastrointestinal		
Náuseas	29	1
Vómitos	26	1
Estreñimiento	23	1
Diarrea	22	2
Dolor abdominal	13	2
Sistema Nervioso		
Mareos	28	1
Dolor de cabeza	14	0
Respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos	26	0
Disnea	18	2
Congestión nasal	10	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	15	4
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Artralgia	14	1
Mialgia	14	1
Debilidad muscular	13	0
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	12	1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	13	2
Vascular		
Hipertensión	11	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caida	10	1

* Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI-CTCAE) v 4.03.

** Una reacción adversa de Grado 4 de fiebre

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con VITRAKVI

Anormalidades de laboratorio	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
Química		
ALT aumentado	45	3
AST aumentado	45	3
Hipoalbuminemia	35	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	30	3
Análisis hematológicos		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

* El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un laboratorio de referencia y post-tratamiento valor disponible que varió de 170 a 174 pacientes.

** NCI-CTCAE v 4.03.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó mareos,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducido.

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes
Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta que el

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto version 01 Agosto de 2018. allegado mediante radicado No. 20211067648
- Información para prescribir version 01 Agosto de 2018. allegado mediante radicado No. 20211067648

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

Composición:

Cada ml de solución oral contiene Sulfato de Larotrectinib, equivalente a 20 mg de Larotrectinib.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

VITRAKVI (larotrectinib) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de forma directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de advertencias y precauciones y los que se incluyen a continuación reflejan la exposición a VITRAKVI en 176 pacientes, con inclusión de 70 (40 %) pacientes expuestos durante más de 6 meses y 35 (20 %) pacientes expuestos durante más de 1 año. VITRAKVI se estudió en un ensayo de determinación de la dosis para adultos [LOXO-TRK- 14001 (n = 70)], un ensayo de determinación de la dosis pediátrico [SCOUT (n = 43)] y un ensayo de un único grupo [NAVIGATE (n =

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



63)]. Todos los pacientes presentaban un tumor sólido irreseccable o metastásico y no contaban con opciones de tratamiento alternativas que fueran satisfactorias o progresión de la enfermedad después del tratamiento.

Entre estos 176 pacientes, la mediana de la edad fue de 51 años (rango: 28 días a 82 años); el 25 % tenía 18 años o menos; el 52 % eran hombres y el 72 % eran blancos, el 11 % eran hispanos/latinos, el 8 % eran de raza negra y el 3 % asiáticos. Los tumores más frecuentes en orden de frecuencia descendente fueron el sarcoma de tejidos blandos (16 %), de glándulas salivales (11 %), de pulmón (10 %), de tiroides (9 %), de colon (8 %), el fibrosarcoma infantil (8 %), el primario del sistema nervioso central (SNC) (7 %) o el melanoma (5 %). Las fusiones del gen NTRK se observaron en el 60 % de los pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los adultos (80 %) recibieron 100 mg de VITRAKVI por vía oral dos veces al día y el 68 % de los pacientes pediátricos (18 años o menos) recibieron 100 mg/m² de VITRAKVI dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg dos veces al día. La dosis osciló entre 50 mg por día y 200 mg dos veces al día en adultos y 9,6 mg/m² dos veces al día a 120 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en orden de frecuencia descendente fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia, aumento de la AST, tos, aumento de la ALT, estreñimiento y diarrea.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron fiebre, diarrea, septicemia, dolor abdominal, deshidratación, celulitis y vómitos. Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 51 % de los pacientes; se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción o reducción de la dosis en el 37 % de los pacientes y el 13 % debió interrumpir de forma definitiva VITRAKVI debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-2 % cada una) que derivaron en la interrupción de VITRAKVI fueron edema cerebral, perforación intestinal, derrame pericárdico, derrame pleural, obstrucción del intestino delgado, deshidratación, fatiga, aumento de la ALT, aumento de la AST, fístula enterocutánea, aumento de las amilasas, aumento de las lipasas, debilidad muscular, dolor abdominal, astenia, disminución del apetito, disnea, hiponatremia, ictericia, síncope, vómitos, leucemia mieloide aguda y náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que derivaron en la modificación de la dosis (interrupción o reducción) fueron el aumento de la ALT (6 %), el aumento de la AST (6 %) y los mareos (3 %). La mayoría de las reacciones adversas (82 %) que derivaron en la modificación de la dosis se produjeron durante los primeros tres meses de exposición

Las reacciones adversas a VITRAKVI que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y las anomalías de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en ≥ 5 % de los pacientes se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.



Tabla 2 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VITRAKVI

Reacción adversa	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
General		
Fatiga	37	3
Fiebre	18	1
Edema periférico	15	0
Gastrointestinal		
Náuseas	29	1
Vómitos	26	1
Estreñimiento	23	1
Diarrea	22	2
Dolor abdominal	13	2
Sistema Nervioso		
Mareos	28	1
Dolor de cabeza	14	0
Respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos	26	0
Disnea	18	2
Congestión nasal	10	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	15	4
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Artralgia	14	1
Mialgia	14	1
Debilidad muscular	13	0
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	12	1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	13	2
Vascular		
Hipertensión	11	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caida	10	1

* Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI-CTCAE) v 4.03.

** Una reacción adversa de Grado 4 de fiebre

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con VITRAKVI

Anormalidades de laboratorio	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
Química		
ALT aumentado	45	3
AST aumentado	45	3
Hipoalbuminemia	35	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	30	3
Análisis hematológicos		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

* El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un laboratorio de referencia y post-tratamiento valor disponible que varió de 170 a 174 pacientes.

** NCI-CTCAE v 4.03.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mareos, trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducido.

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes

Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.0 del producto VITRAKVI. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Frente a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, se ratifica el concepto del Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version 01 Agosto de 2018 y la información para prescribir version 01 Agosto de 2018 allegados mediante radicado No. 20211067648.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.6 VITRAKVI® CÁPSULAS DE 100 MG

Expediente : 20201285
Radicado : 20211077418
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene Sulfato de Larotrectinib, equivalente a 100 mg de Larotrectinib.

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones:

VITRAKVI en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden comparar de forma directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de advertencias y precauciones y los que se incluyen a continuación reflejan la exposición a VITRAKVI en 176 pacientes, con inclusión de 70 (40 %) pacientes expuestos durante más de 6 meses y 35 (20 %) pacientes expuestos durante más de 1 año. VITRAKVI se estudió en un ensayo de determinación de la dosis para adultos [LOXO-TRK-14001 (n = 70)], un ensayo de determinación de la dosis pediátrico [SCOUT (n = 43)] y un ensayo de un único grupo [NAVIGATE (n = 63)]. Todos los pacientes presentaban un tumor sólido irrecesable o metastásico y no contaban con opciones de tratamiento alternativas que fueran satisfactorias o progresión de la enfermedad después del tratamiento.

Entre estos 176 pacientes, la mediana de la edad fue de 51 años (rango: 28 días a 82 años); el 25 % tenía 18 años o menos; el 52 % eran hombres y el 72 % eran blancos, el 11 % eran hispanos/latinos, el 8 % eran de raza negra y el 3 % asiáticos. Los tumores más frecuentes en orden de frecuencia descendente fueron el sarcoma de tejidos blandos (16 %), de glándulas salivales (11 %), de pulmón (10 %), de tiroides (9 %), de colon (8 %), el fibrosarcoma infantil (8 %), el primario del sistema nervioso central (SNC) (7 %) o el melanoma (5 %). Las fusiones del gen NTRK se observaron en el 60 % de los pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los adultos (80 %) recibieron 100 mg de VITRAKVI por vía oral dos veces al día y el 68 % de los pacientes pediátricos (18 años o menos) recibieron 100 mg/m² de VITRAKVI dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg dos veces al día. La dosis osciló entre 50 mg por día y 200 mg dos veces al día en adultos y 9,6 mg/m² dos veces al día a 120 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en orden de frecuencia descendente fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia, aumento de la AST, tos, aumento de la ALT, estreñimiento y diarrea.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron fiebre, diarrea, septicemia, dolor abdominal, deshidratación, celulitis y vómitos. Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 51 % de los pacientes; se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción o reducción de la dosis en el 37 % de los pacientes y el 13 % debió interrumpir de forma definitiva VITRAKVI debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-2 % cada una) que derivaron en la interrupción de VITRAKVI fueron edema cerebral, perforación intestinal, derrame pericárdico, derrame pleural, obstrucción del intestino delgado, deshidratación, fatiga, aumento de la ALT, aumento de la AST, fístula enterocutánea, aumento de las amilasas, aumento de las lipasas, debilidad muscular, dolor abdominal, astenia, disminución del apetito, disnea, hiponatremia, ictericia, síncope, vómitos, leucemia mieloide aguda y náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que derivaron en la modificación de la dosis (interrupción o reducción) fueron el aumento de la ALT (6 %), el aumento de la AST (6 %) y los mareos (3 %). La mayoría de las reacciones adversas (82 %) que derivaron en la modificación de la dosis se produjeron durante los primeros tres meses de exposición.

Las reacciones adversas a VITRAKVI que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y las anomalías de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en ≥ 5 % de los pacientes se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VITRAKVI

Reacción adversa	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
General		
Fatiga	37	3
Fiebre	18	1
Edema periférico	15	0
Gastrointestinal		
Náuseas	29	1
Vómitos	26	1
Estreñimiento	23	1
Diarrea	22	2
Dolor abdominal	13	2
Sistema Nervioso		
Mareos	28	1
Dolor de cabeza	14	0
Respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos	26	0
Disnea	18	2
Congestión nasal	10	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	15	4
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Artralgia	14	1
Mialgia	14	1
Debilidad muscular	13	0
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	12	1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	13	2
Vascular		
Hipertensión	11	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caida	10	1

* Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI-CTCAE) v 4.03.

** Una reacción adversa de Grado 4 de fiebre

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con VITRAKVI

Anormalidades de laboratorio	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
Química		
ALT aumentado	45	3
AST aumentado	45	3
Hipoalbuminemia	35	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	30	3
Análisis hematológicos		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

* El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un laboratorio de referencia y post-tratamiento valor disponible que varió de 170 a 174 pacientes.

** NCI-CTCAE v 4.03.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó mareos,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducido.

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes
Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta que el

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto version 01 Agosto de 2018. allegado mediante radicado No. 20211077418
- Información para prescribir version 01 Agosto de 2018. allegado mediante radicado No. 20211077418

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

Composición:

Cada cápsula contiene Sulfato de Larotrectinib, equivalente a 100 mg de Larotrectinib.

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones:

VITRAKVI (larotrectinib) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de forma directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de advertencias y precauciones y los que se incluyen a continuación reflejan la exposición a VITRAKVI en 176 pacientes, con inclusión de 70 (40 %) pacientes expuestos durante más de 6 meses y 35 (20 %) pacientes expuestos durante más de 1 año. VITRAKVI se estudió en un ensayo de determinación de la dosis para adultos [LOXO-TRK- 14001 (n = 70)], un ensayo de determinación de la dosis pediátrico [SCOUT (n = 43)] y un ensayo de un único grupo [NAVIGATE (n =

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



63)]. Todos los pacientes presentaban un tumor sólido irreseccable o metastásico y no contaban con opciones de tratamiento alternativas que fueran satisfactorias o progresión de la enfermedad después del tratamiento.

Entre estos 176 pacientes, la mediana de la edad fue de 51 años (rango: 28 días a 82 años); el 25 % tenía 18 años o menos; el 52 % eran hombres y el 72 % eran blancos, el 11 % eran hispanos/latinos, el 8 % eran de raza negra y el 3 % asiáticos. Los tumores más frecuentes en orden de frecuencia descendente fueron el sarcoma de tejidos blandos (16 %), de glándulas salivales (11 %), de pulmón (10 %), de tiroides (9 %), de colon (8 %), el fibrosarcoma infantil (8 %), el primario del sistema nervioso central (SNC) (7 %) o el melanoma (5 %). Las fusiones del gen NTRK se observaron en el 60 % de los pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los adultos (80 %) recibieron 100 mg de VITRAKVI por vía oral dos veces al día y el 68 % de los pacientes pediátricos (18 años o menos) recibieron 100 mg/m² de VITRAKVI dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg dos veces al día. La dosis osciló entre 50 mg por día y 200 mg dos veces al día en adultos y 9,6 mg/m² dos veces al día a 120 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en orden de frecuencia descendente fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia, aumento de la AST, tos, aumento de la ALT, estreñimiento y diarrea.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron fiebre, diarrea, septicemia, dolor abdominal, deshidratación, celulitis y vómitos. Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 51 % de los pacientes; se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción o reducción de la dosis en el 37 % de los pacientes y el 13 % debió interrumpir de forma definitiva VITRAKVI debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-2 % cada una) que derivaron en la interrupción de VITRAKVI fueron edema cerebral, perforación intestinal, derrame pericárdico, derrame pleural, obstrucción del intestino delgado, deshidratación, fatiga, aumento de la ALT, aumento de la AST, fístula enterocutánea, aumento de las amilasas, aumento de las lipasas, debilidad muscular, dolor abdominal, astenia, disminución del apetito, disnea, hiponatremia, ictericia, síncope, vómitos, leucemia mieloide aguda y náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que derivaron en la modificación de la dosis (interrupción o reducción) fueron el aumento de la ALT (6 %), el aumento de la AST (6 %) y los mareos (3 %). La mayoría de las reacciones adversas (82 %) que derivaron en la modificación de la dosis se produjeron durante los primeros tres meses de exposición

Las reacciones adversas a VITRAKVI que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y las anomalías de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en ≥ 5 % de los pacientes se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VITRAKVI

Reacción adversa	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
General		
Fatiga	37	3
Fiebre	18	1
Edema periférico	15	0
Gastrointestinal		
Náuseas	29	1
Vómitos	26	1
Estreñimiento	23	1
Diarrea	22	2
Dolor abdominal	13	2
Sistema Nervioso		
Mareos	28	1
Dolor de cabeza	14	0
Respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos	26	0
Disnea	18	2
Congestión nasal	10	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	15	4
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Artralgia	14	1
Mialgia	14	1
Debilidad muscular	13	0
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	12	1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	13	2
Vascular		
Hipertensión	11	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caida	10	1

* Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI-CTCAE) v 4.03.

** Una reacción adversa de Grado 4 de fiebre

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con VITRAKVI

Anormalidades de laboratorio	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
Química		
ALT aumentado	45	3
AST aumentado	45	3
Hipoalbuminemia	35	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	30	3
Análisis hematológicos		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

* El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un laboratorio de referencia y post-tratamiento valor disponible que varió de 170 a 174 pacientes.

** NCI-CTCAE v 4.03.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mareos, trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducido.

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes

Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.0 del producto VITRAKVI. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Frente a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, se ratifica el concepto del Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version 01 Agosto de 2018 y la información para prescribir version 01 Agosto de 2018 allegados mediante radicado No. 20211077418.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.7. NERLYNX® NERATINIB 40MG TABLETAS

Expediente : 20200349
Radicado : 20211066742
Fecha : 09/04/2021
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Neratinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

NERLYNX en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o avanzado que han recibido dos o más regímenes previos basados en anti-HER2 en el entorno metastásico.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas y secuelas graves, como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal.

Se informó diarrea en el 83% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA, un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno de cáncer de mama metastásico que debió recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo de 21 días. La mayoría de los pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de 21 días de tratamiento,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la mediana del tiempo hasta el primer inicio de diarrea de grado ≥ 3 fue de 11 días (rango, 2- 728) y la mediana de la duración acumulada de diarrea de grado ≥ 3 fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indique a los pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajuste la dosis para lograr 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceda los 16 mg de loperamida por día. Considere agregar otros agentes a la loperamida como está clínicamente indicado.

Monitoree a los pacientes para detectar diarrea y trate con antidiarreicos adicionales según sea necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación, administre líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpa NERLYNX y reduzca las dosis posteriores. Realice cultivos de heces según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de diarrea de grado 3 o 4, o diarrea de cualquier grado con características complicadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

Hepatotoxicidad

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó ALT o AST $> 3x$ ULN, el 2% experimentó ALT o AST $> 5x$ ULN, el 7% experimentó una bilirrubina $> 1.5x$ ULN y el 1.3% experimentó una bilirrubina $> 3x$ ULN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas condujeron a la suspensión del fármaco en el 0,3% de los pacientes tratados con NERLYNX y tratados con capecitabina.

La bilirrubina total, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia.

Toxicidad embrio-fetal

Según los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de neratinib a conejos hembras preñadas durante la organogénesis causó abortos, muerte embriofetal y anomalías fetales en los conejos en el área bajo la curva (AUC) maternas a aproximadamente 0.2 veces el AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Diarrea

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas y secuelas graves, como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal.

Se informó diarrea en el 83% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA, un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno de cáncer de mama metastásico que debió recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo de 21 días. La mayoría de los pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de 21 días de tratamiento, la mediana del tiempo hasta el primer inicio de diarrea de grado ≥ 3 fue de 11 días (rango, 2- 728) y la mediana de la duración acumulada de diarrea de grado ≥ 3 fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indique a los pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajuste la dosis para lograr 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceda los 16 mg de loperamida por día. Considere agregar otros agentes a la loperamida como está clínicamente indicado.

Monitoree a los pacientes para detectar diarrea y trate con antidiarreicos adicionales según sea necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación, administre líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpa NERLYNX y reduzca las dosis posteriores. Realice cultivos de heces según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de diarrea de grado 3 o 4, o diarrea de cualquier grado con características complicadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

Hepatotoxicidad

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó ALT o AST $> 3x$ ULN, el 2% experimentó ALT o AST $> 5x$ ULN, el 7% experimentó una bilirrubina $> 1.5x$ ULN y el 1.3% experimentó una bilirrubina $> 3x$ ULN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas condujeron a la suspensión del fármaco en el 0,3% de los pacientes tratados con NERLYNX y tratados con capecitabina.

La bilirrubina total, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia.

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

NALA

Los datos que se describen a continuación reflejan los datos de seguridad de NERLYNX más capecitabina en NALA, un estudio aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlado y activo de cáncer de mama metastásico HER2 + en pacientes, con o sin metástasis cerebrales, que han recibido dos o más regímenes previos basados en HER2 en el entorno metastásico.

Los pacientes fueron tratados con NERLNX 240 mg por vía oral una vez al día, Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (750 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día) Días 1-14 de un ciclo de 21 días o lapatinib 1250 mg por vía oral una vez al día, Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (1000 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día), Días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,7 meses en el brazo de NERLYNX más capecitabina y de 4,4 meses en el brazo de lapatinib más capecitabina.

La reducción de la dosis de NERLYNX debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrió en el 10% de los pacientes que recibieron NERLYNX más capecitabina. Se informó la interrupción permanente debido a cualquier reacción adversa en el 14% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción fueron vómitos (3.6%), diarrea (2.6%), náuseas (2.6%) y síndrome de eritrodístesia palmo-plantar (2.3%) de pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 5\%$) en el brazo de NERLYNX más capecitabina fueron diarrea, náuseas, vómitos, disminución del apetito, estreñimiento, fatiga/astenia, disminución de peso, mareos, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, distensión abdominal, insuficiencia renal y espasmos musculares. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas, vómitos, fatiga y disminución del apetito.

Las reacciones adversas graves $\geq 2\%$ en el brazo de NERLYNX más capecitabina incluyeron diarrea (7%), vómitos (3%), náuseas (2.3%) y daño renal agudo (2.3%).

Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con NERLYNX en combinación con capecitabina en NALA

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (Término preferido)	NERLYNX más capecitabina n=303			Lapatinib más capecitabina n=311		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	83	25	0	66	13	0
Náusea	53	4.3	0	42	2.9	0
Vómito	46	4	0	31	1.9	0
Estreñimiento	31	1	0	13	0	0
Distensión abdominal	8	0.3	0	3.2	0.6	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga/astenia	45	6	0	40	4.5	0
Malestar	4.3	0	0	2.3	0.3	0
Enfermedad similar a la influenza	4	0	0	1.3	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto urinario	9	0.7	0	4.2	0.6	0
Infección del tracto respiratorio superior	8	0.3	0	4.5	0.3	0
Investigaciones						
Pérdida de peso	20	0.3	0	13	0.6	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	35	2.6	0	22	2.3	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	10	0.3	0	8	0.3	0
Artralgia	10	0	0	6	1	0
Espasmos musculares	5	0	0	1.9	0	0
Trastornos del Sistema nervioso						
Mareo	14	0.3	0	10	0.6	0
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal*	7	2	0.3	1	0	0.3
Disuria	4.6	0	0	1.9	0	0

* La insuficiencia renal incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, falla e insuficiencias renales.

CONTROL

El estudio CONTROL (NCT02400476) fue un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes que evaluó a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano tratados con neratinib 240 mg al día durante hasta un año que recibieron profilaxis con loperamida con y sin un tratamiento antidiarreico adicional. Todos los pacientes recibieron dosis de carga de 4 mg de loperamida, seguidos de 4 mg tres veces al día desde los días 1-14, seguidos de 4 mg dos veces al día los días 15-56, seguidos de loperamida según sea necesario durante 1 año de tratamiento con neratinib. Una cohorte de pacientes recibió budesonida 9 mg una vez al día en el ciclo 1 días 1-28, además de loperamida. En el análisis intermedio, la incidencia de todos los Grados de diarreas de en pacientes que recibieron loperamida sola (n = 109) fue del 78% en comparación con el 86% de los pacientes que recibieron budesonida y loperamida (n = 64). La incidencia de diarrea de Grado 2 fue del 25% en comparación con el 33%, respectivamente. La incidencia de diarrea de Grado 3 fue del 32% en comparación con el 28%, respectivamente. Diarrea que condujo a la interrupción del tratamiento ocurrió en el 18% de los pacientes tratados con loperamida sola en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron loperamida y budesonida.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de otros medicamentos sobre NERLYNX

Interacciones medicamentosas que afectan a Neratinib

Agentes reductores del ácido gástrico	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista del receptor H ₂ o un antiácido puede disminuir la concentración plasmática de neratinib. La disminución del AUC de neratinib puede reducir la actividad de NERLYNX. Lansoprazol (IBP) causó una disminución de la C _{max} de neratinib en un 71% y AUC en un 65% [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].
<i>Prevención o manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • IBPs Evite el uso concomitante [Vea <i>Dosis y Administración</i> (2.3)].
	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas de los receptores H₂ Tome NERLYNX al menos 2 horas antes de la siguiente dosis del antagonista del receptor H ₂ o 10 horas después del antagonista del receptor H ₂ [Vea <i>Dosis y Administración</i> (2.3)].
	<ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos Separe la dosis de NERLYNX 3 horas después de los antiácidos [Vea <i>Dosis y Administración</i> (2.3)].
Inhibidores potentes de CYP3A4	
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor potente de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó la C_{max} de neratinib en un 221% y el AUC en un 381% [consulte <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)]. • El uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores potentes de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones de neratinib. • El aumento de las concentraciones de neratinib puede aumentar el riesgo de toxicidad.
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con inhibidores potentes de CYP3A4.
Inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp	
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El uso concomitante simulado de NERLYNX con un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y P-gp (verapamilo) sugiere que la C_{max} y el AUC de neratinib pueden aumentar en un 203% y 299%, respectivamente [consulte <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].
	<ul style="list-style-type: none"> • El uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp puede aumentar las concentraciones de neratinib. • El aumento de las concentraciones de neratinib puede aumentar el riesgo de toxicidad.
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp.
Inductores CYP3A4 fuertes o moderados	
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El uso concomitante de NERLYNX con un inductor potente de CYP3A4 (rifampicina) redujo la C_{max} de neratinib en un 76% y el AUC en un 87% [consulte <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)]. • El uso concomitante de NERLYNX con otros inductores CYP3A4 fuertes o moderados puede disminuir las concentraciones de NERLYNX. • La disminución del AUC de neratinib puede reducir la actividad de NERLYNX.
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con inductores CYP3A4 fuertes o moderados.

Efecto de NERLYNX en otros medicamentos

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustratos de glicoproteína P (P-gp)

El uso concomitante de NERLYNX con digoxina, un sustrato de P-gp, aumentó las concentraciones de digoxina. El aumento de las concentraciones de digoxina puede conducir a un mayor riesgo de reacciones adversas, incluida la toxicidad cardíaca. Consulte la información de prescripción de digoxina para conocer las recomendaciones de ajuste de dosis debido a las interacciones farmacológicas. NERLYNX puede inhibir el transporte de otros sustratos de Pgp (por ejemplo, dabigatrán, fexofenadina).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Profilaxis antidiarreica

Administre la profilaxis antidiarreica durante las primeras 8 semanas de tratamiento e inicie con la primera dosis de NERLYNX. Indique a los pacientes que tomen loperamida como se indica en la Tabla 1. Ajuste la prescripción de loperamida hasta lograr 1 - 2 evacuaciones por día.

Profilaxis con Loperamida

Tiempo en nerlynx	Dosis de Loperamida y frecuencia
Semanas 1-2 (días 1-14)	4 mg tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15-56)	4 mg dos veces al día
Semanas 9-52 (días 57-365)	4 mg según sea necesario, sin exceder los 16 mg por día; dosis de titulación para lograr 1-2 deposiciones por día

Si hay diarrea a pesar de la profilaxis, trate con antidiarreicos, líquidos y electrolitos adicionales según esté clínicamente indicado. Las interrupciones de dosis de NERLYNX y las reducciones de dosis también pueden ser necesarias para controlar la diarrea.

Dosis y esquemas recomendados

La dosis recomendada de NERLYNX es de 240 mg (seis tabletas) administrados por vía oral una vez al día con alimentos en los días 1-21 de un ciclo de 21 días más Capecitabina (750 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidades inaceptables.

Indique a los pacientes que tomen NERLYNX aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de NERLYNX deben deglutirse enteras (las tabletas no deben masticarse, triturarse o partirse antes de deglutirlas).

Si un paciente omite una dosis, no reemplace la dosis omitida e indique al paciente que reanude NERLYNX con la siguiente dosis diaria programada.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Se recomienda modificar la dosis de NERLYNX en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis, como se muestra en las tablas más adelante. Suspenda

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



NERLYNX en pacientes con reacciones adversas que no se recuperen al Grado 0 - 1 o al inicio, con toxicidades que den lugar a un retraso del tratamiento > 3 Semanas, o si no puede tolerar 120 mg diarios. Situaciones clínicas adicionales pueden dar lugar a ajustes de dosis según esté clínicamente indicado (por ejemplo, toxicidades intolerables, reacciones adversas persistentes de Grado 2, etc.).

Consulte la información de prescripción de Capecitabina para conocer las modificaciones de la dosis de Capecitabina.

Modificaciones de dosis de Nerlynx por reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día (seis tabletas de 40 mg)
Primera reducción de dosis	160 mg al día (cuatro tabletas de 40 mg)
Segunda reducción de dosis	120 mg al día (tres tabletas de 40 mg)

Tabla 3: Modificaciones y manejo de la dosis de NERLYNX - Toxicidades generales *

Gravedad de la toxicidad [†]	Acción
Grado 3	Suspenda NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤ 1 o al estado basal dentro de las 3 semanas de suspender el tratamiento. Luego, reanude NERLYNX al siguiente nivel de dosis más bajo.
Grado 4	Descontinúe NERLYNX de manera permanente.

* Consulte las tablas más adelante para el manejo de la diarrea y de la hepatotoxicidad.

† Por CTCAE v4.0

Modificaciones de dosis para la diarrea

Las pautas para ajustar las dosis de NERLYNX en el contexto de la diarrea se muestran en la siguiente tabla. El tratamiento de la diarrea puede requerir el uso de medicamentos antidiarreicos, cambios en la dieta, reposición de líquidos y electrolitos y modificaciones apropiadas de la dosis de NERLYNX según se indique clínicamente.

Modificaciones de la dosis de Nerlynx y Capecitabina para la diarrea



Gravedad de la diarrea*	Acciones
<ul style="list-style-type: none"> Diarrea de grado 1 [Aumento de <4 deposiciones por día sobre la línea de base] Diarrea de grado 2 [Aumento de 4-6 deposiciones por día sobre la línea de base] que dura ≤5 días Diarrea de grado 3: [Aumento de ≥7 deposiciones por día sobre la línea de base; incontinencia; hospitalización indicada; limitar el autocuidado y las actividades de la vida diaria] con duración ≤2 días 	<ul style="list-style-type: none"> Ajuste el tratamiento antidiarreico Continúe con NERLYNX y capecitabina en dosis completas Modificaciones de la dieta Se debe mantener la ingesta de líquidos de ~ 2 L / día para evitar la deshidratación. Una vez que el evento se resolvió a Grado ≤1 o al estado basal inicie loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX
<ul style="list-style-type: none"> Diarrea de grado 2 persistente e intolerable: dura más de 5 días Diarrea Grado 3 con duración > 2 días Diarrea de grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada] 	<ul style="list-style-type: none"> Ajuste el tratamiento antidiarreico Suspenda NERLYNX y capecitabina hasta la recuperación a Grado ≤1 o al estado basal Modificaciones de la dieta La ingesta de líquidos de ~ 2 L / día debe mantenerse por vía intravenosa, si es necesario Si ocurre la recuperación: <ul style="list-style-type: none"> ≤ 1 semana después de suspender el tratamiento, reanude las mismas dosis de NERLYNX y capecitabina Dentro de 1-3 semanas después de suspender el tratamiento, reduzca la dosis de NERLYNX a 160 mg y mantenga la misma dosis de capecitabina Si el evento ocurre por segunda vez y la dosis de NERLYNX aún no ha disminuido, reduzca la dosis de NERLYNX a 160 mg (mantenga la misma dosis de capecitabina). Si la dosis de NERLYNX ya se ha reducido, reduzca la dosis de capecitabina a 550 mg/m² administrada dos veces al día (mantenga la misma dosis de NERLYNX). Si se producen eventos posteriores, reduzca la dosis de NERLYNX o capecitabina al siguiente nivel de dosis de forma alternativa (es decir, reduzca la capecitabina a 375 mg/m² administrada dos veces al día^a si NERLYNX se redujo previamente, o reduzca NERLYNX a 120 mg si la capecitabina se redujo previamente). Una vez que el evento se resolvió a Grado ≤1 o al estado basal, inicie loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX.

Abreviaturas: L: litro

*NCI CTCAE v4.0

a Dado que la capecitabina se proporciona como tabletas de 150 mg o 500 mg, se recomienda que la (s) reducción (es) de dosis de capecitabina se redondee a 500 mg o el múltiplo de 150 mg más cercano para la dosis de dos veces al día. Si el área de superficie corporal del paciente es >2.0, el estándar de atención para el centro de estudio se puede utilizar para la dosificación de mg/m² de capecitabina

Modificaciones de la dosis para insuficiencia hepática

Reduzca la dosis inicial de NERLYNX a 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomiendan modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B).

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de dosis para hepatotoxicidad

Las pautas para el ajuste de la dosis de NERLYNX en caso de toxicidad hepática se muestran en la siguiente tabla. Los pacientes que experimentan diarrea Grado ≥ 3 que requieren tratamiento con líquidos por vía intravenosa o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, o sensibilidad, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia, deben evaluarse para detectar cambios en las pruebas de función hepática. El tiempo fraccionado de bilirrubina y protrombina también debe hacerse durante la evaluación de hepatotoxicidad.

Modificaciones de la dosis para hepatotoxicidad

Gravedad de la hepatotoxicidad*	Acción
<ul style="list-style-type: none"> • ALT o AST de grado 3 (> 5-20x ULN) ○ • Bilirrubina de grado 3 (> 3-10x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspenda NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤ 1 • Evalúe causas alternativas. • Reanude NERLYNX en el siguiente nivel de dosis más bajo si la recuperación a Grado ≤ 1 ocurre dentro de 3 semanas. Si la ALT, AST o la bilirrubina de grado 3 se presentan nuevamente a pesar de una reducción de la dosis, suspenda NERLYNX de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • ALT o AST de grado 4 (> 20x ULN) ○ • Bilirrubina de grado 4 (> 10x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinúe NERLYNX de manera permanente • Evalúe causas alternativas

ALT=Alanina Aminotransferasa; AST=Aspartato Aminotransferasa; ULN= Límite superior normal

* Per CTCAE v4.

Uso concomitante con agentes reductores de ácido gástrico

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): evite el uso concomitante con NERLYNX.

Antagonistas del receptor H2: tome NERLYNX al menos 2 horas antes de la siguiente dosis del antagonista del receptor H2 o 10 horas después del antagonista del receptor H2.

Antiácidos: dosificación separada de NERLYNX por 3 horas después de los antiácidos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211066742
- Información para prescribir versión Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211066742

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora observa que de acuerdo con el estudio NALA, si bien hay diferencias en supervivencia libre de progresión con respecto al comparador, no se observan diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global y presenta un mayor

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perfil de efectos adversos, algunos serios, especialmente la diarrea, por consiguiente, el balance de eficacia y seguridad no lo favorece. Adicionalmente, el interesado debe explicar:

1. Las diferencias en el efecto en los subgrupos de receptores hormonales, número de terapias previas y localización y la importancia de éstas.
2. La relevancia clínica de mayor cantidad de efectos adversos, especialmente diarrea de diversa severidad cuando no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global. Adicionalmente, la Sala observa que hubo un mayor porcentaje de participantes que requirieron tratamiento por efectos adversos emergentes (34% vs. 29.9%).
3. En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala le solicita al interesado que la justifique, dado que encuentra que hay similitud con lapatinib, sin que exista evidencia de ventajas terapéuticas en eficacia y seguridad y con base en el Decreto 2085, artículo 4, literal b, la protección no aplicaría.

3.1.1.8 SPRAVATO

Expediente : 20154649
Radicado : 20201210231
Fecha : 10/11/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada atomizador contiene 32.2mg de esketamina pura

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:
Spravato™ está indicado para la depresión resistente al tratamiento (Trastorno depresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes para tratar el episodio depresivo actual).

Contraindicaciones:
Spravatotm está contraindicado en pacientes para quienes un incremento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo grave:

- Pacientes con enfermedad vascular debido a un aneurisma conocido (incluyendo la aorta intracraneal, torácica o abdominal o vasos arteriales periféricos).
- Pacientes con antecedente conocido de hemorragia intracerebral.

Spravatotm está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esketamina, ketamina o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:
Efecto sobre la presión arterial

Spravatotm puede causar incrementos transitorios de la presión arterial sistólica y/o diastólica cuyo punto máximo se alcanza aproximadamente 40 minutos después de la administración del fármaco y duran aproximadamente de 1 - 2 horas. Los pacientes con condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir Spravatotm y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo. Ejemplos de condiciones que deben considerarse cuidadosamente incluyen:

- Hipertensión inestable o mal controlada.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antecedente (dentro de 6 semanas) de un evento cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio (IM). Los pacientes con antecedente de un infarto de miocardio deben estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración de la dosis.
- Antecedente (dentro de los 6 meses) de accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio.
- Enfermedad valvular hemodinámicamente significativa como insuficiencia mitral, estenosis aórtica o insuficiencia aórtica.
- Insuficiencia cardíaca Clase III-IV de cualquier etiología de la New York Heart Association (NYHA).

La administración de Spravato™ puede elevar temporalmente la presión arterial durante aproximadamente 1-2 horas. La presión arterial debe evaluarse antes de la dosificación con Spravato™. En pacientes cuya presión arterial previa a la administración de la dosis se considera elevada (como guía general: >140/90 mmHg para pacientes < 65 años de edad y >150/90 mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), es apropiado considerar terapias de estilo de vida y/o farmacológicas para reducir la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Spravato™. La decisión de retrasar o no la terapia con Spravato™, debe tener en cuenta el equilibrio entre el beneficio y el riesgo en pacientes individuales.

La presión arterial debe monitorearse después de la administración de la dosis hasta que la presión arterial retorne a niveles aceptables. Si la presión arterial permanece demasiado alta, se debe buscar rápidamente la asistencia de profesionales con experiencia en el manejo de la presión arterial. Los pacientes que experimentan síntomas de una crisis hipertensiva deben ser referidos inmediatamente para recibir atención de emergencia.

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se ha reportado que Spravato™ causa somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad durante los estudios clínicos. Estos efectos pueden afectar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción y las habilidades motoras. La tolerancia a los efectos descritos anteriormente puede desarrollarse después de algunas sesiones de tratamiento. En cada sesión de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados por un profesional de salud para evaluar si el paciente es considerado clínicamente estable.

Se ha reportado deterioro cognitivo a largo plazo y de la memoria con el uso a largo plazo de ketamina o abuso de drogas. Estos efectos no se incrementaron con el tiempo y fueron reversibles después de discontinuar la ketamina. En los estudios clínicos, el efecto del aerosol nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo se evaluó con el tiempo y el rendimiento se mantuvo estable.

Efecto sobre la conducción

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de Spravato™ sobre la capacidad para conducir. Antes de la administración de Spravato™, recomendar a los pacientes que no participen en actividades potencialmente peligrosas que requieren una alerta mental completa y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño sosegado.

Efectos sobre la vejiga

Se han reportado casos de cistitis intersticial en sujetos que usan ketamina para uso recreativo o para el tratamiento del dolor crónico a dosis altas con el uso a largo plazo. En estudios clínicos con aerosol nasal de esketamina, los sujetos fueron evaluados por

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas de cistitis, dolor de vejiga y cistitis intersticial. No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con esketamina en ninguno de los estudios, que incluyeron el tratamiento hasta por un año.

Abuso y dependencia de drogas

Abuso

Las personas con un antecedente de abuso o dependencia de drogas pueden estar en mayor riesgo de abuso y mal uso de Spravato™. Se recomienda una consideración cuidadosa antes del tratamiento de personas con antecedente de trastorno por consumo de sustancias, incluyendo alcohol. Se recomienda monitorear los signos de abuso o dependencia.

El potencial de abuso, mal uso y recreación de Spravato™ se minimiza debido al diseño del producto y la administración que se realiza bajo la supervisión de un profesional de la salud. No se observó evidencia de abuso, mal uso y recreación en los estudios clínicos de Spravato™.

La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, ha sido reportada como una droga de abuso. En un estudio del potencial abuso realizado en usuarios de multidrogas recreativas (n = 41), dosis únicas de aerosol nasal de esketamina (84 mg y 112 mg) y el fármaco de control positivo, ketamina intravenosa (0.5 mg/kg infundido durante 40 minutos) produjeron puntuaciones significativamente mayores que el placebo en valoraciones subjetivas del "gusto por las drogas" y en otras medidas de efectos subjetivos de la droga.

Dependencia

No se observó evidencia de dependencia, tolerancia o abstinencia en los estudios clínicos de Spravato™.

Se ha reportado dependencia y tolerancia con el uso prolongado de ketamina. Las personas que dependían de ketamina reportaron síntomas de abstinencia de ansias, ansiedad, temblores, sudoración y palpitations. Se recomienda monitorear los signos de dependencia.

Otras poblaciones en riesgo

Spravato™ debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones. Estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir Spravato™ y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo:

- Presencia o antecedente de psicosis.
- Hipertiroidismo que no ha sido suficientemente tratado.
- Insuficiencia pulmonar significativa.
- Los pacientes con bradi- o taquiarritmias conocidas no controladas que conllevan a la inestabilidad hemodinámica.
- Antecedente de lesión cerebral, encefalopatía hipertensiva, terapia intratecal con derivaciones ventriculares o cualquier otra condición asociada con el incremento de la presión intracraneal.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



remisión significativa, por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede incrementarse en las primeras etapas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedente de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

La supervisión cercana de los pacientes y, en particular, aquellos de alto riesgo debe acompañar el tratamiento, especialmente en el tratamiento temprano y después de los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico de inmediato si presentan estos síntomas.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados con el uso de esketamina basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con esketamina no puede establecerse de manera fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Reacciones adversas de estudios clínicos en la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés)

Spravatm fue evaluado por seguridad en 1709 pacientes diagnosticados con TRD [pacientes con MDD y pacientes que no respondieron por lo menos a dos tratamientos antidepresivos (ADs, por sus siglas en inglés) orales, de dosis y duración adecuada, en el mayor episodio depresivo actual] a partir de cinco estudios de fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 estudios a largo plazo) y un estudio con rango de dosis de fase 2. De todos los pacientes tratados con esketamina en los estudios completados de fase 3, 479 (29.9%) recibieron al menos 6 meses de exposición al tratamiento y 178 (11.1%) recibieron al menos 12 meses de exposición.

Eventos adversos reportados como razones para la discontinuación del tratamiento

En estudios a corto plazo en pacientes adultos (TRD3001/TRD3002 agrupados) y ancianos (TRD3005), la proporción de pacientes que recibieron Spravato más AD oral y discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso fue 4.6% para adultos y 5.6% para pacientes ancianos, respectivamente, en comparación con el 1.4% para adultos y 3.1% para pacientes ancianos que recibieron AD oral más placebo en aerosol nasal. En un estudio a largo plazo, las tasas de discontinuación debido a un evento adverso fueron similares para los pacientes que recibieron Spravotm más AD oral y AD oral más placebo en aerosol nasal, 2.6% y 2.1%, respectivamente. En todos los estudios de fase 3, los eventos adversos que conllevaron a la discontinuación de Spravato en más de 2 pacientes (> 0.1%) fueron (en orden de frecuencia): ansiedad, depresión, incremento de la presión arterial, mareos, ideación suicida, disociación, náuseas, vómito, dolor de cabeza, debilidad muscular, vértigo, hipertensión, ataque de pánico y sedación.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes con TRD tratados con Spravato™ más AD oral (incidencia $\geq 10\%$ y mayor que AD oral más placebo en aerosol, nasal) fueron disociación, mareos, náuseas, sedación, dolor de cabeza, vértigo, disgeusia, hipoestesia, incremento de la presión arterial, ansiedad y vómitos. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve o moderada, reportadas después de la dosis el día de la administración y resueltas el mismo día.

La tabla 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con TRD tratados con Spravato™ más AD oral a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral más placebo en aerosol nasal.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurren en pacientes con TRD tratados con Spravato™ a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral y placebo en aerosol nasal

Disociación/cambios en la percepción

Los efectos psicológicos más frecuentes de esketamina han sido los cambios disociativos/perceptuales (incluyendo distorsión del tiempo y el espacio y los espejismos), la desrealización y la despersonalización. Estas reacciones adversas se reportaron como transitorias y autolimitadas y ocurrieron en el día de la administración. La disociación se reportó como de intensidad severa con una incidencia de menos de 4% en todos los estudios. Los síntomas de la disociación generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis y la severidad tendió a reducirse con el tiempo con los tratamientos repetidos.

Sedación/Somnolencia

Las reacciones adversas de la sedación y la somnolencia fueron principalmente de severidad leve o moderada, ocurrieron el día de la administración y se resolvieron espontáneamente el mismo día. Los efectos sedantes generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis. Las tasas de la somnolencia fueron relativamente estables a lo largo del tiempo durante el tratamiento a largo plazo. En los casos de sedación, no se observaron síntomas de dificultad respiratoria, y los parámetros hemodinámicos (incluyendo los signos vitales y la saturación de oxígeno) se mantuvieron dentro de los rangos normales.

Cognición deteriorada

En los estudios a corto plazo, el tratamiento con Spravato™ más AD oral no influyó en ningún aspecto en la cognición estudiada en pacientes adultos con TRD y no se asoció con ningún cambio sistemático en la cognición en los pacientes ancianos. Consistentemente, en los estudios a largo plazo, el rendimiento en cada una de las pruebas cognitivas relativas al estado basal mostró una leve mejoría o se mantuvo estable en cada fase de tratamiento. En el subgrupo de ancianos (≥ 65 años de edad) se observó una prolongación del tiempo de reacción a partir de la semana 20 y hasta el final del estudio, sin embargo, el rendimiento en otras pruebas cognitivas se mantuvo estable.

Cambios en la presión arterial

En los estudios clínicos de fase 3, si los pacientes tenían presión arterial supina $> 140/90$ mmHg ($> 150/90$ mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), la posología se postergó hasta que los niveles de la presión arterial se normalizaran. Las elevaciones máximas promedio (en todos los días de dosificación) en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en los estudios a corto plazo en pacientes < 65 años fueron 13 mmHg y 9 mmHg por encima de los valores previos a la dosis, respectivamente, en el grupo con Spravato™ más AD oral en comparación con los incrementos de 6 mmHg y 5 mmHg en el grupo con AD oral más placebo en aerosol nasal, respectivamente. Las elevaciones máximas promedio (en todos los días de dosificación) en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica en los estudios a corto plazo en pacientes ≥ 65 años fueron 16 mmHg y 10 mmHg por encima de los valores previos a la dosis, respectivamente, en el grupo con Spravato™ más AD oral en comparación con los incrementos de 11 mmHg y 7 mmHg en el grupo con AD oral más placebo en aerosol nasal, respectivamente. Las elevaciones de la presión arterial pueden ser más altas o más largas en pacientes individuales. Los incrementos de la presión arterial (sistólica ≥ 180 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg) ocurrieron en 2% a 11% de los pacientes en los estudios de fase 3 dentro de 1.5 horas después de la administración de Spravato™ y fueron más frecuentes en los pacientes con antecedente de hipertensión en comparación con los pacientes sin antecedente de hipertensión. También pueden ocurrir disminuciones de la presión arterial después de la administración de esketamina.

Tolerabilidad nasal y sentido del olfato

En todos los estudios, la gran mayoría de los pacientes tratados con esketamina no tuvieron hallazgos en el examen nasal. Para los pacientes que tuvieron hallazgos nasales (incluyendo secreción nasal, costra nasal o eritema nasal), todos los eventos fueron de severidad leve, con la excepción de algunos hallazgos moderados. Los síntomas nasales posteriores a la dosis notificados con mayor frecuencia de intensidad moderada o severa (reportados por al menos 5% de los pacientes) en los estudios de fase 3 fueron rinorrea post-nasal, alteración del gusto y congestión nasal. Otros síntomas nasales de intensidad moderada o severa incluyeron: secreción nasal, tos, sequedad en el interior nariz y estornudos. Además, el sentido del olfato se evaluó en el tiempo; no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con Spravato™ más AD oral y aquellos tratados con AD oral más placebo en aerosol nasal durante la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003.

Peso corporal

Spravato™ no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre el peso corporal durante la administración a corto o largo plazo. En la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003, la proporción de pacientes con un incremento del peso corporal de ≥ 7% fue comparable en los grupos con Spravato™ más AD oral frente a los grupos con AD oral más placebo en aerosol nasal (13.9% y 13.3%). En el estudio abierto a largo plazo TRD3004, un porcentaje similar de pacientes exhibió un incremento o disminución en el peso corporal de ≥7% (7.4% y 9.1%, respectivamente). En TRD3004, el peso corporal promedio permaneció estable durante el tratamiento con Spravato™ más AD oral en la fase de inducción y la fase de mantenimiento (cambio promedio desde el estado basal ± desviación estándar de -0.29 ± 2.15 kg en el día 28 y 0.44 ± 5.83 kg en la semana 48).

Valores de laboratorio

Spravato™ no se ha asociado con ningún cambio clínicamente importante en los parámetros de laboratorio en la química del suero, la hematología o el análisis de orina

Interacciones:

Esketamina es metabolizada ampliamente en el hígado. La vía metabólica principal de esketamina en los microsomas hepáticos humanos es la N- desmetilación para formar noresketamina. Las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) responsables de la N-desmetilación de la esketamina son CYP2B6 y CYP3A4.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de otros fármacos sobre esketamina

Inhibidores de enzimas hepáticas

El pretratamiento de sujetos sanos con ticlopidina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP2B6, (250 mg dos veces al día durante 9 días antes y el día de la administración de esketamina) no tuvo efecto sobre la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de esketamina administrada como aerosol nasal. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{∞}) de esketamina se incrementó en aproximadamente 29%. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con ticlopidina.

El pretratamiento con claritromicina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP3A4, (500 mg dos veces al día durante 3 días antes y el día de la administración de esketamina) incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{∞} promedio de la esketamina administrada por vía nasal en aproximadamente 11% y 4%, respectivamente. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con claritromicina.

Inductores de enzimas hepáticas

El pretratamiento con rifampicina oral, un potente inductor de la actividad de múltiples enzimas CYP hepáticas como CYP3A4 y CYP2B6, (600 mg al día durante 5 días antes de la administración de esketamina) disminuyó los valores promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{∞} de esketamina administrada como un aerosol nasal en aproximadamente 17% y 28%, respectivamente.

Otros productos administrados como aerosol nasal

El uso concomitante de Spravato™ con otros medicamentos administrados por vía nasal se ha evaluado en los siguientes estudios de interacción farmacocinética. El pretratamiento de sujetos con antecedente de rinitis alérgica y pre-expuesto al polen de pasto con oximetazolina administrada como un aerosol nasal (2 aerosoles de solución al 0.05% administrados 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

El pretratamiento de sujetos sanos con administración nasal de furoato de mometasona (200 mcg por día durante 2 semanas con la última dosis de furoato de mometasona administrada 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

Efecto de esketamina sobre otros fármacos

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas redujo el AUC_{∞} plasmático promedio de midazolam oral (dosis única de 6 mg), un sustrato de CYP3A4 hepático, en aproximadamente 16%.

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas no afectó el AUC_{∞} plasmático promedio de bupropión oral (dosis única de 150 mg), un sustrato de CYP2B6 hepático.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda Spravato™ durante el embarazo. No se han estudiado los riesgos de Spravato durante el embarazo. Los datos humanos en mujeres embarazadas durante

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios clínicos con exposición a esketamina son muy limitados para ser concluyentes. Los estudios en animales con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, muestran evidencia de neurotoxicidad del desarrollo (ver a continuación). No se puede excluir el potencial que la esketamina tenga efectos neurotóxicos en los fetos. Para evitar exponer al feto a esketamina, se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo utilizar anticonceptivos altamente efectivos durante y hasta 6 semanas después del último tratamiento con Spravato. Si una mujer queda embarazada mientras está siendo tratada con Spravato, se debe discontinuar el tratamiento con esketamina y se debe aconsejar al paciente sobre el riesgo potencial para el feto y las opciones clínicas/ terapéuticas lo antes posible.

ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, administrada por vía intravenosa a altos niveles de dosis anestésica a ratas hembras en el segundo trimestre del embarazo causó anomalías de células neuronales en los cerebros de sus crías que mostraron cambios de comportamiento y memoria deteriorada hasta la edad adulta joven. Cuando los monos hembra fueron tratados por vía intravenosa con ketamina a altos niveles de dosis anestésica en el tercer trimestre del embarazo, se observó la muerte celular neuronal en los cerebros de sus fetos. La muerte celular neuronal inducida por ketamina también se observó con el tratamiento intraperitoneal o subcutáneo postnatal temprano en cachorros de ratas y ratones, un período de crecimiento rápido del cerebro. Este período de desarrollo cerebral se traduce en el tercer trimestre del embarazo humano. En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario en ratas y conejos, ketamina administrada por vía nasal no indujo hallazgos adversos en la cría excepto una reducción en el peso corporal fetal en conejos. No se puede excluir que esketamina induce neurotoxicidad en el desarrollo de los fetos.

Lactancia

No se recomienda Spravato™ en mujeres que están amamantando. Los riesgos de Spravato™ durante la Lactancia no se han estudiado en humanos. No existen datos disponibles para evaluar los efectos de esketamina en la producción de leche materna, su presencia en la leche materna o los efectos en el lactante. Se espera que esketamina se excrete en la leche materna basado en los datos publicados que muestran la presencia de ketamina en la leche de vaca de vacas expuestas a ketamina administrada por vía intravenosa. Recomendar a las pacientes que no se sometan a la terapia con Spravato™ durante la lactancia o discontinuar la lactancia si se inicia el tratamiento con Spravato™, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre

Vía de administración: Nasal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

Spravato™ debe administrarse junto con un antidepresivo oral (AD).

Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de Spravato™ y la observación posterior a la administración bajo la supervisión de un profesional de la salud.

Spravato™ es solo para uso nasal. El dispositivo del aerosol nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos aplicaciones de aerosol (una aplicación por fosa nasal). Para evitar la pérdida de medicamento, el dispositivo no debe prepararse antes de su uso. Está destinado a ser administrado por el paciente bajo la supervisión de un profesional de la salud, utilizando 1 dispositivo (para una dosis de 28 mg),

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo.

Dado que algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómito después de la administración de Spravato™, se les debe recomendar a los pacientes que no coman durante al menos 2 horas antes de la administración y que no tomen líquidos al menos 30 minutos antes de la administración.

Se debe recomendar a los pacientes que requieren un corticoesteroide nasal o un descongestivo nasal en un día de la administración, no administrar estos medicamentos dentro de 1 hora antes de la administración de Spravato™.

Para las instrucciones para preparar al paciente y para utilizar el dispositivo del aerosol nasal.

Dosis - Adultos

Las recomendaciones de dosificación para spravato™ se muestran en la tabla 1. Los ajustes de dosis deben realizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa.

Tabla 1: Dosificación recomendada para SPRAVATO™

Fase de inducción		Fase de mantenimiento
Semanas 1-4 (dos sesiones de tratamiento/ semana):		Semanas 5-8:
Dosis inicial en el día 1*:	56 mg	56 mg u 84 mg una vez a la semana
Dosis posteriores:	56 mg u 84 mg	A partir de la semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez a la semana **
La evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.		Periódicamente, vuelva a examinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

* Para pacientes = 65 años la dosis inicial en el día 1 es 28 mg

** La frecuencia de dosificación debe individualizarse a la frecuencia más baja para mantener la remisión.

Después de la mejoría de los síntomas depresivos, se recomienda un tratamiento de al menos 6 meses

Grupo etareo: Adultos mayores de 18 años

Condición de venta:

Control especial / Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora revocatoria directa en el sentido de solicitar:

Peticiones principales

Revocar directamente el artículo 1 de la Resolución 2020010892 del 19 de marzo de 2020 que niega la evaluación farmacológica del producto SPRAVATO y la resolución que acoja el concepto 3.1.1.9 del Acta No 11 de 2020, de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA que confirmó dicha decisión como consecuencia del agravio injustificado y la violación al debido proceso que se está causando con esta decisión JANSSEN CILAG S.A y en atención a la falta de motivación de los actos administrativos adoptados por el Invima.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como consecuencia de lo anterior aprobar la evaluación farmacológica del producto SPRAVATO y aprobar el inserto para el paciente IP e información para prescribir IPP versión Septiembre de 2018, allegado mediante radicado 20181240982.

Petición subsidiaria

Explicar de fondo, en forma clara, precisa y de manera congruente las razones específicas por las cuales se niega la evaluación farmacológica de SPRAVATO y corregir las referencias equivocadas que se incluyeron en los conceptos de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, en los cuales se hizo referencia a pacientes con condición de epilepsia refractaria y a que el medicamento es de uso crónico.

CONCEPTO: Revisados los argumentos presentados en la solicitud de revocatoria directa, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le aclara al interesado que sí se ha evaluado de forma completa la información presentada y que los conceptos de la Sala han sido claros, lo cual se ha visto reflejado en la consistencia de los conceptos de la misma, razón por la que se ha hecho remisión a las Actas con la complementación correspondiente de acuerdo a las solicitudes de cada ocasión, lo que confirma que la Sala mantiene las mismas inquietudes sobre eficacia y seguridad del producto de la referencia.

El hecho de que la Sala no acceda a la petición del interesado, no es un signo de violación de los intereses del titular como se menciona, sino la ratificación de los conceptos que se han emitido basados en la información que ha ido presentando el interesado en respuesta a cada uno de los requerimientos, lo cual ha sido coherente de acuerdo con los mismos.

Es claro que los conceptos de refractariedad y cronicidad en un tratamiento están relacionados o encadenados al curso de la enfermedad en cuanto a no respuesta a alternativas terapéuticas o a tratamientos a largo plazo en enfermedades que presentan recaídas después de suspender los tratamientos

La Sala considera que, a la luz del estado del arte, es necesario allegar mayor información clínica que despeje las dudas sobre la incertidumbre del balance riesgo-beneficio del producto esketamina en la indicación propuesta, teniendo en cuenta su perfil farmacodinámico y su seguridad y la necesidad de uso a largo plazo dado el carácter de la depresión mayor refractaria.

Si bien Colombia tiene en cuenta los conceptos de agencias de referencia, le recuerda que la Sala es independiente en la emisión de sus conceptos de acuerdo con su propia valoración sobre la eficacia y los riesgos de seguridad, algunos de ellos relacionados con abuso y mal uso del medicamento. Para el caso de esketamina, persiste esta incertidumbre sobre eficacia y seguridad, por lo que es necesario información clínica adicional que la despeje de manera razonable.

Adicionalmente, la Sala aclara que en el concepto del Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.9, en la que se mencionó “epilepsia refractaria”, este corresponde a un error de digitación, siendo lo correcto “depresión refractaria”.

Por lo anterior, la Sala ratifica los conceptos emitidos en Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.9 y Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.8.3.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.9. RUKOBIA 600MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20200934
Radicado : 20211073630
Fecha : 16/04/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 600 mg de Fostemsavir (como Fostemsavir trometamina).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Rukobia está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de pacientes adultos altamente experimentados al tratamiento con infección por el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) resistente a diversos fármacos para quienes no es posible elaborar de otra manera un esquema antiviral debido a las consideraciones de resistencia, intolerancia y seguridad.

Contraindicaciones:

Rukobia se contraindica en los pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fostemsavir o a cualquier componente de las formulaciones de RUKOBIA.

Rukobia se contraindica en combinación con fuertes inductores del CYP3A incluyendo, pero no limitado a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos), mitotano (antineoplásico), enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos), rifampicina (antimicobacteriano) y la hierba de San Juan (*Hypercurium perforatum*, suplemento herbolario).

Precauciones y advertencias:

- Síndrome de Reconstitución Inmune

En los pacientes infectados con el VIH con deficiencia inmune severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias o el agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones han sido observadas dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la ART. Los ejemplos relevantes son la retinitis por el citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio se debe evaluar sin demora y el tratamiento se debe iniciar cuando sea necesario. También ha sido reportado que ocurren trastornos autoinmunes (tal como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica.

- Prolongación del QTc

En los participantes sanos del estudio, ha sido demostrado que una dosis supraterapéutica de RUKOBIA (2400 mg dos veces diariamente) prolonga significativamente el intervalo QTc del electrocardiograma (ver Farmacología Clínica). RUKOBIA se debe usar con precaución en los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, cuando se administra

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de forma conjunta con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes (por ejemplo, amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina o sotalol) o en los pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente relevante. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la prolongación del intervalo QT inducida por medicamentos.

- Pacientes con infección conjunta con el Virus de Hepatitis B o C

Se recomienda el monitoreo de las químicas hepáticas en los pacientes con infección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar diligencia particular para iniciar o mantener una terapia efectiva contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar la terapia con el RUKOBIA en los pacientes coinfectados con VIH-hepatitis B.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben el RUKOBIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Si bien ha sido demostrado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Las precauciones para prevenir la transmisión se deben tomar de acuerdo con las guías nacionales.

- Interacciones farmacológicas

Se debe tener precaución con la administración conjunta de medicamentos (recetados y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a temsavir, la fracción activa de fostemsavir o con medicamentos cuya exposición pueda cambiar con el temsavir (ver Contraindicaciones e Interacciones). El incremento en la exposición a temsavir puede incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QTc.

No se recomienda la administración conjunta de fostemsavir con elbasvir/grazoprevir, ya que el aumento de las concentraciones de grazoprevir puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT.

Se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas que son sustratos de OATP1B1/3 o de la BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina y fluvastatina) cuando se administran conjuntamente con Rukobia.

Cuando se administró conjuntamente Rukobia con anticonceptivos orales, el temsavir incrementó las concentraciones de etinil estradiol y se recomendó precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos. Las dosis de las terapias basadas en estrógenos, incluyendo los anticonceptivos orales, no deben contener más de 30 µg de etinil estradiol por día en los pacientes que reciben Rukobia.

Reacciones adversas:

- Datos de Estudio clínico

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 620 sujetos infectados con el VIH-1 recibieron al menos una dosis de RUKOBIA como parte de un estudio clínico controlado. La seguridad y la tolerabilidad de la dosis recomendada de RUKOBIA se evaluaron en un estudio en Fase III, parcialmente aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (BRIGHTE [205888]) realizado en 371 sujetos adultos con varios tratamientos antirretrovirales previos (ver Estudios Clínicos). En la Cohorte Aleatorizada, 272 sujetos recibieron de forma ciega 600 mg de RUKOBIA dos veces al día (n = 203) o placebo (n = 69), además de su régimen actual en falla, durante 8 días de monoterapia funcional. Después del Día 8, los sujetos aleatorizados recibieron 600 mg de RUKOBIA de manera abierta dos veces al día, más una terapia de fondo optimizada (OBT). En la Cohorte No Aleatorizada, 99 sujetos recibieron 600 mg de RUKOBIA de manera abierta dos veces al día, más una OBT desde el Día 1 en adelante.

Las reacciones adversas a los medicamentos (ADR) identificadas en el estudio clínico en Fase III, que incluyó un total de 370 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de 600 mg de RUKOBIA dos veces al día, se enumeran a continuación según la clase-órgano-sistema de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados. Para muchas de las reacciones adversas a los medicamentos enumerados, no está claro si se relacionan con RUKOBIA o con otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son el resultado del proceso patológico subyacente.

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmune	Común	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune ¹ (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
		Mareo, nefropatía periférica, ² somnolencia, disgeusia
Trastornos cardiacos	Común	Electrocardiograma con QT prolongado ³ (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea, náusea, dolor abdominal, ⁴ vómito
	Común	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Común	Transaminasas incrementadas ^{5,6}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción ⁷
	Común	Prurito ⁸

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Fatiga, astenia
Investigaciones	Común	Creatinina en sangre incrementada ⁶ , Creatina fosfocinasa incrementada ⁶

¹ Incluye Respuesta Inflamatoria de Reconstitución Inmune del Sistema Nervioso Central y Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
² Incluye neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica.
³ Con base en el número de sujetos que cumplieron con los criterios de discontinuación del QTc; todos los reportes fueron asintomáticos.
⁴ Incluye molestia abdominal, dolor abdominal y dolor abdominal superior.
⁵ Incluye incremento de la ALT, incremento de la AST, incremento de las enzimas hepáticas e incremento de las transaminasas.
⁶ Las elevaciones asintomáticas de la creatinina, creatina fosfocinasa y enzimas hepáticas fueron principalmente de grado 1 o 2 y no requirieron la interrupción del tratamiento.
⁷ Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.
⁸ Incluye prurito y prurito generalizado.

- Cambios en las pruebas químicas de laboratorio

Se observaron incrementos en la creatina fosfocinasa (CPK) después del tratamiento con Rukobia, que fueron principalmente leves o moderados. Estos cambios rara vez se asociaron con quejas musculoesqueléticas y no se consideran clínicamente relevantes.

Los incrementos clínicamente relevantes en la creatinina sérica han ocurrido principalmente en pacientes con factores de riesgo identificables de función renal reducida, incluyendo antecedentes médicos preexistentes de enfermedad renal y/o medicamentos concomitantes que se sabe que causan incrementos en la creatinina. No se ha establecido una asociación causal entre Rukobia y la elevación de la creatinina sérica.

Se han observado incrementos en la bilirrubina directa (conjugada) después del tratamiento con Rukobia. Los casos de significancia clínica fueron poco comunes y se confundieron por la presencia de eventos comórbidos serios intercurrentes no relacionados con la dosificación del medicamento del estudio (por ejemplo, sepsis, colangiocarcinoma u otras complicaciones de la co-infección por hepatitis viral). En los reportes restantes, las elevaciones en la bilirrubina directa (sin ictericia clínica) fueron típicamente transitorias, ocurrieron sin incrementos en las transaminasas hepáticas y se resolvieron con la administración continua de RUKOBIA. In vitro, el temsavir y sus metabolitos inhiben OATP1B1 y OATP1B3; dos transportadores bien reconocidos de la bilirrubina directa e indirecta (no conjugada).

Rukobia puede contribuir a elevaciones en la bilirrubina cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos que se sabe que causan hiperbilirrubinemia o cuando se dosifica en pacientes con enfermedad hepática o en quienes de otro modo tienen una

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



actividad reducida de las proteínas de transporte hepático, incluyendo los pacientes con infección por el VIH.

- Datos posteriores a la comercialización

Sin datos disponibles.

Interacciones:

- Efecto de fostemsavir en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se esperan interacciones significativas cuando se administra conjuntamente RUKOBIA con sustratos del citocromo P450 (CYP), de las uridina difosfato glucuronosil transferasas (UGT), de la glucoproteína P (P-gp), de la proteína de resistencia a múltiples medicamentos (MRP) 2, de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), de los transportadores de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3 y de los transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2, con base en los datos in vitro y clínicos de interacción farmacológica.

In vitro, el temsavir no fue un inhibidor clínicamente relevante de otros transportadores, de enzimas principales del CYP o de las UGT (IC₅₀ > 40 µM). Además, el temsavir no indujo las enzimas del CYP in vitro.

In vitro, temsavir inhibió a los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3 (IC₅₀ = 32 y 16 µM, respectivamente). Además, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS-646915 y BMS-930644) inhibieron la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (IC₅₀ = 12, 35 y 3.5 a 6.3 µM, respectivamente). Con base en estos datos, se espera que el temsavir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos del OATP1B1/3 o de la BCRP (por ejemplo, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina y fluvastatina). Por lo tanto, se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas.

Con base en los datos in vitro, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS 930644 y BMS-646915) inhibieron la proteína de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas (MATE)1/2K. Sin embargo, es poco probable que esta interacción sea de significancia clínica.

BMS-930644, un metabolito de temsavir, inhibió el CYP3A4, la BCRP, el MATE2K y el OCT1 con valores de IC₅₀ <10 µM. Sin embargo, como las concentraciones circulantes del BMS-930644 son bajas [C_{max} de temsavir aproximadamente de 458 ng/mL (~1 µM) con 600 mg de RUKOBIA dos veces diariamente], son poco probables las interacciones clínicamente significativas.

- Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Temsavir

El temsavir es un sustrato de la P-gp y de la BCRP, pero no del OATP1B1 o del OATP1B3. Su biotransformación a dos metabolitos circulantes, BMS 646915 y BMS-930644, está mediada por esterases no identificadas (36.1%) y por la enzima CYP3A4 (21.2%), respectivamente. Las exposiciones de temsavir pueden estar influenciadas por los moduladores de la actividad del CYP3A4, de la P-gp y/o de la BCRP. Sin embargo, debido a la vía primaria del metabolismo de la esterasa, se espera que los efectos sean menores que los de los sustratos metabolizados primariamente por parte del CYP3A4. Cuando se administró conjuntamente RUKOBIA con un fuerte inductor del CYP3A, rifampicina, se observó una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de temsavir. También pueden ocurrir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



temsavir cuando se administra conjuntamente RUKOBIA con otros fuertes inductores del CYP3A y puede resultar en una pérdida de la respuesta virológica (ver Contraindicaciones).

Rukobia se puede administrar de forma conjunta con fuertes inhibidores del CYP3A4, de la BCRP y/o de la Pgp (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol y voriconazol) sin un ajuste de la dosis, con base en los resultados de los estudios clínicos de interacción farmacológica con cobicistat y ritonavir.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 1. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacción farmacológica o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y/o al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de la eficacia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas		
Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de temsavir o del Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales del VIH-1		
Inhibidor de entrada: Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C _{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C _τ ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% C _τ ↑ 37%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidor de la Integrasa: Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔ RAL ↔	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de los Nucleósidos: Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de los Nucleósidos: Etravirina (ETR) sin inhibidores potenciados de la proteasa	Temsavir ↓ AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 48% C _t ↓ 52% ETR ↔	La etravirina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. Como esta disminución no fue clínicamente relevante, no es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Análogo de los Nucleósidos: Nevirapina (NVP)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que la nevirapina disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1% C _t ↑ 13% TDF ↑ AUC ↑ 19% C _{max} ↑ 18% C _t ↑ 28%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir alafenamida	TAF ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el temsavir incremente las

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(TAF)		concentraciones plasmáticas del tenofovir alafenamida sin un efecto clínicamente relevante. Consulte la información de prescripción completa para los medicamentos que contienen TAF cuando se administran conjuntamente.
Potenciador Farmacocinético: Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C _{max} ↑ 71% C _t ↑ 136%	El cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Potenciador Farmacocinético: Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C _{max} ↑ 53% C _t ↑ 44% RTV ↔	El ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Proteasa: Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% C _{max} ↑ 68% C _t ↑ 57% ATV ↔ RTV ↔	El atazanavir/ritonavir incrementó las concentraciones de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% C _{max} ↑ 79% C _t ↑ 124%	El darunavir/cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 63% C_{max} ↑ 52% C_t ↑ 88%</p> <p>DRV ↔ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 2% C_t ↓ 5%</p> <p>RTV ↔ AUC ↑ 15% C_{max} ↔ C_t ↑ 19%</p>	El darunavir/ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administran conjuntamente.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirina	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 34% C_{max} ↑ 53% C_t ↑ 33%</p> <p>Darunavir ↓ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 5% C_t ↓ 12%</p> <p>Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% C_{max} ↑ 14% C_t ↑ 7%</p> <p>Etravirina ↔ AUC ↑ 28% C_{max} ↑ 18% C_t ↑ 28%</p>	El darunavir/ritonavir administrado conjuntamente con la etravirina incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un impacto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administra conjuntamente.
Otros Agentes		
Buprenorfina/naloxona	<p>Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% C_{max} ↑ 24%</p> <p>Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% C_{max} ↑ 24%</p>	No es necesario un ajuste de la dosis.
Metadona	<p>Metadona ↔ R-Metadona AUC ↑ 13% C_{max} ↑ 15%</p> <p>S-Metadona AUC ↑ 15%</p>	No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	C_{max} ↑ 15%	
Antagonistas del Receptor H_2 : Famotidina	Temsavir ↔ AUC ↑ 4% C_{max} ↑ 1% C_t ↓ 10%	No es necesario un ajuste de la dosis cuando se combina con medicamentos que disminuyen el pH gástrico.
Anticonceptivos orales: Etinil estradiol (EE)	EE ↑ AUC ↑ 39% C_{max} ↑ 40%	El etinil estradiol no debe exceder los 30 µg diariamente. Se recomienda precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>).
Acetato de Noretindrona (NE)	NE ↔ AUC ↑ 8% C_{max} ↑ 8%	No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina	Temsavir ↓ AUC ↓ 30% C_{max} ↓ 27% C_t ↓ 41%	La rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66% C_{max} ↑ 50% C_t ↑ 158%	La rifabutina administrada conjuntamente con el ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifampicina	Temsavir ↓ AUC ↓ 82% C_{max} ↓ 76%	Puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica a RUKOBIA debido a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<p>temsavir causadas por una fuerte inducción del CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de <i>RUKOBIA</i> y de la rifampicina está contraindicado.</p> <p>Aunque no estudiado, el uso concomitante de <i>RUKOBIA</i> y de otros fuertes inductores del CYP3A4 está contraindicado.</p> <p>Estos incluyen pero no se limitan a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos); mitotano (antineoplásico); enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos); hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>, suplemento herbolario).</p>
<p>Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa: Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Fluvastatina Simvastatina</p>	<p>Rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% C_{max} ↑ 78%</p>	<p>La administración conjunta de <i>RUKOBIA</i> incrementa las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina causadas por OATP1B1/3 y/o la inhibición de la BCRP por parte de temsavir. Use la dosis inicial más baja posible de la rosuvastatina con un monitoreo cuidadoso</p> <p>Aunque no estudiado, use la dosis inicial más baja posible de otras estatinas que</p>

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		son sustratos del OATP1B1/3 y/o de la BCRP con un monitoreo cuidadoso de los eventos adversos asociados al inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Pravastatina	Pravastatina ↑	Aunque no se ha estudiado, no se esperan incrementos clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de la pravastatina ya que no es un sustrato de la BCRP. No se anticipa un ajuste de la dosis.
Antivirales de Acción Directa contra el Virus de la Hepatitis C (HCV DAA): Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. El temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas del grazoprevir a un grado clínicamente relevante causado por la inhibición del OATP1B1/3 por parte de temsavir. La administración conjunta de RUKOBIA con elbasvir/grazoprevir no está recomendada ya que el incremento en las concentraciones del grazoprevir puede incrementar el riesgo de elevaciones de la ALT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir	HCV DAA ↑	Aunque no estudiado, el temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de
Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir		otros HCV DAA sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC=área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max}=concentración máxima observada, C_t=concentración al final del intervalo de dosificación.
* = Usando comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Administración

La terapia se debe iniciar por parte de un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Rukobia se puede tomar con o sin alimentos.

Las tabletas de Rukobia se deben tragar enteras, no se deben masticar, triturar o dividir.

Método de Administración

Adultos: La dosis recomendada de Rukobia es de 600 mg por vía oral dos veces al día.

Adolescentes y Niños: Rukobia no se recomienda en niños menores de 18 años de edad debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

Edad avanzada: Existen datos limitados disponibles acerca del uso de Rukobia en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis de Rukobia para los pacientes con insuficiencia renal y para aquellos en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión GDS03 IPI02 de 28 de mayo de 2020P allegado mediante radicado No. 20211073630
- Información para prescribir versión GDS03 IPI02 de 28 de mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211073630

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

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 600 mg de Fostemsavir (como Fostemsavir trometamina).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rukobia (Fostemsavir), en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 multirresistente para quienes, de otro modo, no es posible establecer un tratamiento antirretroviral supresor, debido a las consideraciones de resistencia, intolerancia o seguridad.

Contraindicaciones:

Rukobia se contraindica en los pacientes que han demostrado hipersensibilidad al fostemsavir o a cualquier componente de las formulaciones de RUKOBIA.

Rukobia se contraindica en combinación con fuertes inductores del CYP3A incluyendo, pero no limitado a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos), mitotano (antineoplásico), enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos), rifampicina (antimicobacteriano) y la hierba de San Juan (*Hypercurium perforatum*, suplemento herbolario).

Precauciones y advertencias:

- **Síndrome de Reconstitución Inmune**

En los pacientes infectados con el VIH con deficiencia inmune severa en el momento del inicio de la terapia antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias o el agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones han sido observadas dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la ART. Los ejemplos relevantes son la retinitis por el citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio se debe evaluar sin demora y el tratamiento se debe iniciar cuando sea necesario. También ha sido reportado que ocurren trastornos autoinmunes (tal como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica.

- **Prolongación del QTc**

En los participantes sanos del estudio, ha sido demostrado que una dosis supraterapéutica de RUKOBIA (2400 mg dos veces diariamente) prolonga significativamente el intervalo QTc del electrocardiograma (ver Farmacología Clínica). RUKOBIA se debe usar con precaución en los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, cuando se administra de forma conjunta con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes (por ejemplo, amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina o sotalol) o en los pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente relevante. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la prolongación del intervalo QT inducida por medicamentos.

- **Pacientes con infección conjunta con el Virus de Hepatitis B o C**

Se recomienda el monitoreo de las químicas hepáticas en los pacientes con infección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar diligencia particular para iniciar o mantener una terapia efectiva contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar la terapia con el RUKOBIA en los pacientes coinfectados con VIH-hepatitis B.

- **Infecciones oportunistas**

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que reciben el RUKOBIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Si bien ha sido demostrado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Las precauciones para prevenir la transmisión se deben tomar de acuerdo con las guías nacionales.

- Interacciones farmacológicas

Se debe tener precaución con la administración conjunta de medicamentos (recetados y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a temsavir, la fracción activa de fostemsavir o con medicamentos cuya exposición pueda cambiar con el temsavir (ver Contraindicaciones e Interacciones). El incremento en la exposición a temsavir puede incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QTc.

No se recomienda la administración conjunta de fostemsavir con elbasvir/grazoprevir, ya que el aumento de las concentraciones de grazoprevir puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT.

Se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas que son sustratos de OATP1B1/3 o de la BCRP (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina y fluvastatina) cuando se administran conjuntamente con Rukobia.

Cuando se administró conjuntamente Rukobia con anticonceptivos orales, el temsavir incrementó las concentraciones de etinil estradiol y se recomendó precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos. Las dosis de las terapias basadas en estrógenos, incluyendo los anticonceptivos orales, no deben contener más de 30 µg de etinil estradiol por día en los pacientes que reciben Rukobia.

Reacciones adversas:

- Datos de Estudio clínico

Un total de 620 sujetos infectados con el VIH-1 recibieron al menos una dosis de RUKOBIA como parte de un estudio clínico controlado. La seguridad y la tolerabilidad de la dosis recomendada de RUKOBIA se evaluaron en un estudio en Fase III, parcialmente aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (BRIGHTE [205888]) realizado en 371 sujetos adultos con varios tratamientos antirretrovirales previos (ver Estudios Clínicos). En la Cohorte Aleatorizada, 272 sujetos recibieron de forma ciega 600 mg de RUKOBIA dos veces al día (n = 203) o placebo (n = 69), además de su régimen actual en falla, durante 8 días de monoterapia funcional. Después del Día 8, los sujetos aleatorizados recibieron 600 mg de RUKOBIA de manera abierta dos veces al día, más una terapia de fondo optimizada (OBT). En la Cohorte No Aleatorizada, 99 sujetos recibieron 600 mg de RUKOBIA de manera abierta dos veces al día, más una OBT desde el Día 1 en adelante.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas a los medicamentos (ADR) identificadas en el estudio clínico en Fase III, que incluyó un total de 370 sujetos que recibieron al menos 1 dosis de 600 mg de RUKOBIA dos veces al día, se enumeran a continuación según la clase-órgano-sistema de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados. Para muchas de las reacciones adversas a los medicamentos enumerados, no está claro si se relacionan con RUKOBIA o con otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son el resultado del proceso patológico subyacente.

Sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmune	Común	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune ¹ (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
		Mareo, nefropatía periférica, ² somnolencia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Común	Electrocardiograma con QT prolongado ³ (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea, náusea, dolor abdominal, ⁴ vómito
	Común	Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Común	Transaminasas incrementadas ^{5,6}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción ⁷
	Común	Prurito ⁸

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Fatiga, astenia
Investigaciones	Común	Creatinina en sangre incrementada ⁶ , Creatina fosfocinasa incrementada ⁶

¹ Incluye Respuesta Inflamatoria de Reconstitución Inmune del Sistema Nervioso Central y Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
² Incluye neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica.
³ Con base en el número de sujetos que cumplieron con los criterios de discontinuación del QTc; todos los reportes fueron asintomáticos.
⁴ Incluye molestia abdominal, dolor abdominal y dolor abdominal superior.
⁵ Incluye incremento de la ALT, incremento de la AST, incremento de las enzimas hepáticas e incremento de las transaminasas.
⁶ Las elevaciones asintomáticas de la creatinina, creatina fosfocinasa y enzimas hepáticas fueron principalmente de grado 1 o 2 y no requirieron la interrupción del tratamiento.
⁷ Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.
⁸ Incluye prurito y prurito generalizado.

- **Cambios en las pruebas químicas de laboratorio**

Se observaron incrementos en la creatina fosfocinasa (CPK) después del tratamiento con Rukobia, que fueron principalmente leves o moderados. Estos cambios rara vez se asociaron con quejas musculoesqueléticas y no se consideran clínicamente relevantes.

Los incrementos clínicamente relevantes en la creatinina sérica han ocurrido principalmente en pacientes con factores de riesgo identificables de función renal reducida, incluyendo antecedentes médicos preexistentes de enfermedad renal y/o medicamentos concomitantes que se sabe que causan incrementos en la creatinina. No se ha establecido una asociación causal entre Rukobia y la elevación de la creatinina sérica.

Se han observado incrementos en la bilirrubina directa (conjugada) después del tratamiento con Rukobia. Los casos de significancia clínica fueron poco comunes y se confundieron por la presencia de eventos comórbidos serios intercurrentes no relacionados con la dosificación del medicamento del estudio (por ejemplo, sepsis, colangiocarcinoma u otras complicaciones de la co-infección por hepatitis viral). En los reportes restantes, las elevaciones en la bilirrubina directa (sin ictericia clínica) fueron típicamente transitorias, ocurrieron sin incrementos en las transaminasas hepáticas y se resolvieron con la administración continua de RUKOBIA. In vitro, el temsavir y sus metabolitos inhiben OATP1B1 y OATP1B3; dos transportadores bien reconocidos de la bilirrubina directa e indirecta (no conjugada).

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rukobia puede contribuir a elevaciones en la bilirrubina cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos que se sabe que causan hiperbilirrubinemia o cuando se dosifica en pacientes con enfermedad hepática o en quienes de otro modo tienen una actividad reducida de las proteínas de transporte hepático, incluyendo los pacientes con infección por el VIH.

- Datos posteriores a la comercialización

Sin datos disponibles.

Interacciones:

- Efecto de fostemsavir en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se esperan interacciones significativas cuando se administra conjuntamente RUKOBIA con sustratos del citocromo P450 (CYP), de las uridina difosfato glucuronosil transferasas (UGT), de la glucoproteína P (P-gp), de la proteína de resistencia a múltiples medicamentos (MRP) 2, de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), de los transportadores de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3 y de los transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2, con base en los datos in vitro y clínicos de interacción farmacológica.

In vitro, el temsavir no fue un inhibidor clínicamente relevante de otros transportadores, de enzimas principales del CYP o de las UGT (IC₅₀ > 40 µM). Además, el temsavir no indujo las enzimas del CYP in vitro.

In vitro, temsavir inhibió a los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3 (IC₅₀ = 32 y 16 µM, respectivamente). Además, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS-646915 y BMS-930644) inhibieron la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (IC₅₀ = 12, 35 y 3.5 a 6.3 µM, respectivamente). Con base en estos datos, se espera que el temsavir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos del OATP1B1/3 o de la BCRP (por ejemplo, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina y fluvastatina). Por lo tanto, se recomiendan modificaciones de la dosis y/o una titulación cuidadosa de la dosis para ciertas estatinas.

Con base en los datos in vitro, el temsavir y sus dos metabolitos (BMS 930644 y BMS-646915) inhibieron la proteína de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas (MATE)1/2K. Sin embargo, es poco probable que esta interacción sea de significancia clínica.

BMS-930644, un metabolito de temsavir, inhibió el CYP3A4, la BCRP, el MATE2K y el OCT1 con valores de IC₅₀ <10 µM. Sin embargo, como las concentraciones circulantes del BMS-930644 son bajas [C_{max} de temsavir aproximadamente de 458 ng/mL (~1 µM) con 600 mg de RUKOBIA dos veces diariamente], son poco probables las interacciones clínicamente significativas.

- Efecto de Otros Agentes en la Farmacocinética de Temsavir

El temsavir es un sustrato de la P-gp y de la BCRP, pero no del OATP1B1 o del OATP1B3. Su biotransformación a dos metabolitos circulantes, BMS 646915 y BMS-930644, está mediada por esterasas no identificadas (36.1%) y por la enzima CYP3A4 (21.2%), respectivamente. Las exposiciones de temsavir pueden estar influenciadas por los moduladores de la actividad del CYP3A4, de la P-gp y/o de la BCRP. Sin

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embargo, debido a la vía primaria del metabolismo de la esterasa, se espera que los efectos sean menores que los de los sustratos metabolizados primariamente por parte del CYP3A4. Cuando se administró conjuntamente RUKOBIA con un fuerte inductor del CYP3A, rifampicina, se observó una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de temsavir. También pueden ocurrir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de temsavir cuando se administra conjuntamente RUKOBIA con otros fuertes inductores del CYP3A y puede resultar en una pérdida de la respuesta virológica (ver Contraindicaciones).

Rukobia se puede administrar de forma conjunta con fuertes inhibidores del CYP3A4, de la BCRP y/o de la Pgp (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, posaconazol y voriconazol) sin un ajuste de la dosis, con base en los resultados de los estudios clínicos de interacción farmacológica con cobicistat y ritonavir.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 1. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacción farmacológica o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y/o al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de la eficacia.

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de temsavir o del Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales del VIH-1		
Inhibidor de entrada: Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ C _{max} ↑ 13% AUC ↑ 10% C _t ↓ 10% MVC ↔ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 1% C _t ↑ 37%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidor de la Integrasa: Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔ RAL ↔	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de los Nucleósidos: Efavirenz (EFV)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de los Nucleósidos: Etravirina (ETR) sin inhibidores potenciados de la proteasa	Temsavir ↓ AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 48% C _t ↓ 52% ETR ↔	La etravirina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir. Como esta disminución no fue clínicamente relevante, no es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Análogo de los Nucleósidos: Nevirapina (NVP)	Temsavir ↓	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que la nevirapina disminuya las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1% C _t ↑ 13% TDF ↑ AUC ↑ 19% C _{max} ↑ 18% C _t ↑ 28%	No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo de los Nucleósidos: Tenofovir alafenamida	TAF ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. Se espera que el temsavir incremente las

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(TAF)		concentraciones plasmáticas del tenofovir alafenamida sin un efecto clínicamente relevante. Consulte la información de prescripción completa para los medicamentos que contienen TAF cuando se administran conjuntamente.
Potenciador Farmacocinético: Cobicistat (COBI)	Temsavir ↑ AUC ↑ 93% C _{max} ↑ 71% C _t ↑ 136%	El cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Potenciador Farmacocinético: Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 45% C _{max} ↑ 53% C _t ↑ 44% RTV ↔	El ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la Proteasa: Atazanavir (ATV)/ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54% C _{max} ↑ 68% C _t ↑ 57% ATV ↔ RTV ↔	El atazanavir/ritonavir incrementó las concentraciones de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de ningún medicamento.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97% C _{max} ↑ 79% C _t ↑ 124%	El darunavir/cobicistat incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 63% C_{max} ↑ 52% C_t ↑ 88%</p> <p>DRV ↔ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 2% C_t ↓ 5%</p> <p>RTV ↔ AUC ↑ 15% C_{max} ↔ C_t ↑ 19%</p>	El darunavir/ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administran conjuntamente.
Inhibidor de la Proteasa: Darunavir (DRV)/ritonavir + Etravirina	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 34% C_{max} ↑ 53% C_t ↑ 33%</p> <p>Darunavir ↓ AUC ↓ 6% C_{max} ↓ 5% C_t ↓ 12%</p> <p>Ritonavir ↑ AUC ↑ 9% C_{max} ↑ 14% C_t ↑ 7%</p> <p>Etravirina ↔ AUC ↑ 28% C_{max} ↑ 18% C_t ↑ 28%</p>	El darunavir/ritonavir administrado conjuntamente con la etravirina incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un impacto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis para ningún medicamento cuando se administra conjuntamente.
Otros Agentes		
Buprenorfina/naloxona	<p>Buprenorfina ↔ AUC ↑ 30% C_{max} ↑ 24%</p> <p>Norbuprenorfina ↔ AUC ↑ 39% C_{max} ↑ 24%</p>	No es necesario un ajuste de la dosis.
Metadona	<p>Metadona ↔ R-Metadona AUC ↑ 13% C_{max} ↑ 15%</p> <p>S-Metadona AUC ↑ 15%</p>	No es necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	$C_{max} \uparrow 15\%$	
Antagonistas del Receptor H_2 : Famotidina	Temsavir \leftrightarrow AUC $\uparrow 4\%$ $C_{max} \uparrow 1\%$ $C_t \downarrow 10\%$	No es necesario un ajuste de la dosis cuando se combina con medicamentos que disminuyen el pH gástrico.
Anticonceptivos orales: Etinil estradiol (EE)	EE \uparrow AUC $\uparrow 39\%$ $C_{max} \uparrow 40\%$	El etinil estradiol no debe exceder los 30 μg diariamente. Se recomienda precaución particularmente en los pacientes con factores de riesgo adicionales para eventos tromboembólicos (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>).
Acetato de Noretindrona (NE)	NE \leftrightarrow AUC $\uparrow 8\%$ $C_{max} \uparrow 8\%$	No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina	Temsavir \downarrow AUC $\downarrow 30\%$ $C_{max} \downarrow 27\%$ $C_t \downarrow 41\%$	La rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifabutina + Ritonavir	Temsavir \uparrow AUC $\uparrow 66\%$ $C_{max} \uparrow 50\%$ $C_t \uparrow 158\%$	La rifabutina administrada conjuntamente con el ritonavir incrementó las concentraciones plasmáticas de temsavir sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Rifampicina	Temsavir \downarrow AUC $\downarrow 82\%$ $C_{max} \downarrow 76\%$	Puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica a RUKOBIA debido a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<p>temsavir causadas por una fuerte inducción del CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de <i>RUKOBIA</i> y de la rifampicina está contraindicado.</p> <p>Aunque no estudiado, el uso concomitante de <i>RUKOBIA</i> y de otros fuertes inductores del CYP3A4 está contraindicado.</p> <p>Estos incluyen pero no se limitan a: carbamazepina, fenitoína (anticonvulsivos); mitotano (antineoplásico); enzalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos); hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>, suplemento herbolario).</p>
<p>Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa: Rosuvastatina Atorvastatina Pitavastatina Fluvastatina Simvastatina</p>	<p>Rosuvastatina ↑ AUC ↑ 69% C_{max} ↑ 78%</p>	<p>La administración conjunta de <i>RUKOBIA</i> incrementa las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina causadas por OATP1B1/3 y/o la inhibición de la BCRP por parte de temsavir. Use la dosis inicial más baja posible de la rosuvastatina con un monitoreo cuidadoso</p> <p>Aunque no estudiado, use la dosis inicial más baja posible de otras estatinas que</p>

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		son sustratos del OATP1B1/3 y/o de la BCRP con un monitoreo cuidadoso de los eventos adversos asociados al inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
Pravastatina	Pravastatina ↑	Aunque no se ha estudiado, no se esperan incrementos clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de la pravastatina ya que no es un sustrato de la BCRP. No se anticipa un ajuste de la dosis.
Antivirales de Acción Directa contra el Virus de la Hepatitis C (HCV DAA): Elbasvir/Grazoprevir	Grazoprevir ↑	Esta interacción no ha sido estudiada. El temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas del grazoprevir a un grado clínicamente relevante causado por la inhibición del OATP1B1/3 por parte de temsavir. La administración conjunta de RUKOBIA con elbasvir/grazoprevir no está recomendada ya que el incremento en las concentraciones del grazoprevir puede incrementar el riesgo de elevaciones de la ALT.
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir	HCV DAA ↑	Aunque no estudiado, el temsavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de
Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir		otros HCV DAA sin un efecto clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC=área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max}=concentración máxima observada, C_t=concentración al final del intervalo de dosificación.
* = Usando comparaciones de estudios cruzados con datos farmacocinéticos históricos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Administración

La terapia se debe iniciar por parte de un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Rukobia se puede tomar con o sin alimentos.

Las tabletas de Rukobia se deben tragar enteras, no se deben masticar, triturar o dividir.

Método de Administración

Adultos: La dosis recomendada de Rukobia es de 600 mg por vía oral dos veces al día.

Adolescentes y Niños: Rukobia no se recomienda en niños menores de 18 años de edad debido a una falta de datos de seguridad y eficacia.

Edad avanzada: Existen datos limitados disponibles acerca del uso de Rukobia en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis de Rukobia para los pacientes con insuficiencia renal y para aquellos en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

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

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión GDS03 IPI02 de 28 de mayo de 2020P y la IPP versión GDS03 IPI02 de 28 de mayo de 2020 aen cuanto a la indicación.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.10. SYBRAVA® 284 MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20201339
Radicado : 20211078346
Fecha : 22/04/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa precargada contiene 1,5 ml de solución con 284 mg de Inclisirán (equivalentes a 300 mg de Inclisirán Sódico).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Sybrava está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta:

- En combinación con estatinas o estatinas con otras terapias hipolipemiantes en pacientes que no pueden alcanzar los objetivos de LDL-C con la dosis máxima de estarina, o
- Solo o en combinación con otras terapias para reducir los lípidos en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o para quienes las estatinas están contraindicadas

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Ninguna

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Sybrava en tres ensayos de fase III comparativos con placebo en los que participaron 3655 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), equivalentes de riesgo de ECVA o hipercolesterolemia familiar (HF), tratados con estatinas en las dosis máximas toleradas y Sybrava o placebo; de ellos, 1833 pacientes recibieron inclisirán durante un plazo de hasta 18 meses (duración media del tratamiento: 526 días).

Los datos de seguridad de los tres estudios pivotaes de fase III comparativos con placebo mostraron que la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento (EAST) era similar entre los pacientes tratados con Sybrava y los que recibieron placebo. La mayoría fueron EAST leves y sin relación con Sybrava ni con el placebo. Las únicas reacciones adversas asociadas con Sybrava en los ensayos pivotaes fueron eventos adversos en la zona de inyección.

- Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III):

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con inclisirán

Reacciones adversas	Placebo (N=1822) %	Sybrava (N=1833) %	Categoría de frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Eventos adversos en la zona de inyección ¹	1,8	8,2	Frecuente

¹Los eventos adversos más frecuentes son: reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección.

- Descripción de reacciones adversas específicas

Eventos adversos en la zona de inyección

En los ensayos pivotaes, se produjeron eventos adversos en la zona de inyección en el 8,2% de los pacientes tratados con Sybrava y el 1,8% de los que recibieron placebo. La proporción de pacientes que dejaron de recibir el tratamiento debido a eventos adversos en la zona de inyección fue del 0,2% entre los tratados con Sybrava y del 0,0% entre los que recibieron placebo. Todas estas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado y transitorias, y se resolvieron sin dejar secuelas. Los eventos adversos en la zona de inyección observados con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Sybrava fueron reacción en la zona de inyección (3,1%), dolor en la zona de inyección (2,2%), eritema en la zona de inyección (1,6%) y erupción en la zona de inyección (0,7%).

Inmunogenia

En los ensayos pivotaes, se realizaron pruebas de determinación de anticuerpos contra el fármaco en 1830 pacientes. Se confirmó la positividad de la prueba en el 1,8% de los pacientes (33/1830) antes de la administración y en el 4,9% (90/1830) durante los 18 meses de tratamiento con Sybrava. No se observaron diferencias clínicamente significativas de la eficacia clínica, la seguridad o el perfil farmacodinámico de Sybrava entre los pacientes con anticuerpos contra el inclisirán.

Interacciones:

Sybrava no es sustrato, inhibidor ni inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni de los transportadores habituales de fármacos, por lo que no se prevén interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos. Las evaluaciones de las interacciones farmacológicas han mostrado que no se producen interacciones clínicamente trascendentes con la atorvastatina, la rosuvastatina u otras estatinas.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Sybrava es de 284 mg administrados en una sola inyección subcutánea: al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

- Omisión de una dosis
- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado menos de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse administrado, hay que inyectarla y seguir respetando el calendario de administración original.
- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado más de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse inyectado, hay que comenzar un nuevo calendario de administración: Sybrava deberá administrarse al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.
- Transición terapéutica a partir de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9

Se puede administrar Sybrava inmediatamente después de la última dosis de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proproteína convertasasubtilisina/ kexina de tipo 9 (PCSK9).

Para mantener la reducción de C-LDL se recomienda administrar Sybrava en un plazo máximo de 2 semanas desde la última dosis del anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión NPI NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211078346
- Información para prescribir versión NPI NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211078346
- Declaración Sucinta Versión NSS NA de 3 de Diciembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211078346

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de inclisarán para “adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta: en combinación con estatinas o estatinas con otras terapias hipolipemiantes en pacientes que no pueden alcanzar los objetivos de LDL-C con la dosis máxima de estatina, o solo o en combinación con otras terapias para reducir los lípidos en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o para quienes las estatinas están contraindicadas”, el interesado presenta como evidencia clínica los estudios Fase III ORION-9, 10 y 11, en los cuales se evidencia que en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevado que reciben estatinas en dosis moderadas a altas u otros hipolipemiantes cuando las estatinas no son toleradas o están contraindicadas y no logran metas de niveles de colesterol, la administración de inclisarán logra una reducción alrededor del 50% en colesterol LDL, sin embargo, no hay evidencia de efecto favorable sobre desenlaces de relevancia clínica. Los estudios tuvieron un seguimiento de cerca de 18 meses durante los cuales no se evidenciaron problemas de seguridad importantes, lo que implica limitada información sobre efectos adversos a largo plazo en una terapia de por vida que puede iniciar en la juventud. La Sala considera que el interesado debe presentar evidencia clínica del efecto de inclisarán sobre desenlaces de relevancia clínica como evento cerebrovascular, infarto, muerte cardiovascular, muerte por cualquier causa y riesgos de seguridad a largo plazo. Así mismo, la Sala observa que la indicación propuesta no refleja las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos a los cuales va dirigido el medicamento o tratamiento.

La Sala considera que, dado que inclisarán “presenta una homología completa con las secuencias análogas del gen PCSK9 de la especie humana y el macaco cangrejero como el propio interesado lo manifiesta,” como el mismo interesado lo presenta, no es procedente la protección de datos de prueba a la luz de la normativa vigente.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, el interesado debe allegar el anexo de PGR correspondiente. La Sala le recuerda al interesado que debe diligenciar de manera adecuada el “formato de presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis -ASS-RSA-FM081”.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. PAMERA JERINGA PRELLENADA 40MG/0,8ML

Expediente : 20178300
Radicado : 20201058796
Fecha : 13/03/2020
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. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

No debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Adalimumab o a cualquiera de sus excipientes. 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.

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 Adalimumab 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 Adalimumab antes de comenzar la terapia.

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;

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 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 ≥ 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. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- 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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como máximo, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 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 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%.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(Estudios RA-I, RA-II, RA-III11 y RA-IV)

	Adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas	Placebo
	(N = 705)	(N = 690)
Reacción adversa (término preferido)		
Respiratorias		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripal	7%	6%
Gastrointestinales		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
Análisis de laboratorio*		
Análisis de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Incremento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
Otras		
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, coledocitis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

Sistema endocrino: Trastorno paratiroideo.

Sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, policitemia.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 rinofaringitis.

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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 α , 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.,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Pacientes (de 2 años de edad y mayores)	Dosis
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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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">• 80 mg inicialmente el día 1; y• 40 mg dos semanas después (día 15)	<ul style="list-style-type: none">• 20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); y• 80 mg dos semanas después (día 15)	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg cada dos semanas

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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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">• 80 mg inicialmente el día 1; y• 40 mg el día 8 y dosis posteriores: 40 mg cada dos semanas
≥ 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos);• 80 mg el día 15; y• 40 mg el día 29 y dosis posteriores: 40 mg cada semana

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 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Enero 2020, allegado mediante radicado No. 20201058796

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 explicar la amplia variabilidad (fuera del rango 80-120%) en los parámetros farmacocinéticos (Cmax y AUC) y la repercusión clínica que esto puede tener.

Explicar las altas tasas de respuesta en ACR20 (96.4% en la semana 12 y 92.8% en la semana 24 para el medicamento prueba y 96.4% a la semana 12 y 96.4% a la semana 24 para Humira®) cuando en los estudios realizados con Humira® vs. placebo las respuestas en los grupos tratamiento a los 6 meses estuvieron entre 46.0% y 65.1%.

Justificar las razones para haber escogido un margen de no inferioridad del 15% en el estudio clínico HCR/III/HUMID/07/2014.

Revisada la versión 0.1 del PGR, se solicita:

1: Establecer en el plan de gestión del riesgo estrategias de farmacovigilancia activa que contemplen la monitorización de los riesgos descritos, con el fin de proteger y promover la salud de la población.

2. Alinear formato de presentación con las especificaciones de seguridad (riesgos identificados, ptenciales e información faltante) descritas en la versión 0.1 del PGR del producto Pamera.

Finalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.2. CINNORA® 40 MG/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20199711
Radicado : 20211056185
Fecha : 24/03/2021
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición:

Cada 0,8 mL contiene 40 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).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes farmes. Artritis temprana. Espondilitis anquilosante: Indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) 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: 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. Para curación de la mucosa y cierre de la fístula en en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolonica.

Inducción y mantenimiento de la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa reducción del riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: 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: 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: 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, está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis, 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: 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: 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.

Contraindicaciones:

No debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Adalimumab o a cualquiera de sus excipientes. 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.

Infecciones: infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Adalimumab 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 Adalimumab antes de comenzar la terapia.

Precauciones y advertencias:

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 Adalimumab. Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Adalimumab deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Adalimumab 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 Adalimumab 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 Adalimumab, 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 Adalimumab. 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 Adalimumab. Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab. 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 Adalimumab 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 Adalimumab según sea permitido por las regulaciones locales. Otras infecciones oportunistas: 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 Adalimumab y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado. episodios neurológicos los antagonistas del

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab 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 Adalimumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes. 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 de postcomercialización.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos secundarios, aunque no todo el mundo los presenta. La mayoría de los efectos secundarios son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requieren tratamiento. Los efectos secundarios pueden ocurrir al menos hasta 4 meses después de la última inyección de CinnoRA®.

Efectos secundarios graves:

Si nota alguno de estos efectos secundarios graves inmediatamente busque consejo médico.

- Reacciones alérgicas con erupción grave, urticaria, hinchazón de la cara, manos y pies, dificultad para respirar y tragar;
- Problemas cardíacos con síntomas como falta de respiración con esfuerzo o al acostarse o hinchazón de los pies.

Informe a su médico lo antes posible si nota alguno de los siguiente:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Signos de infección como fiebre, tos, náuseas, heridas, problemas dentales, ardor al orinar, sensación débil o cansado
- Hormigueo, entumecimiento, visión doble, debilidad en brazos o piernas
- Un bulto o una llaga abierta que no sana
- Signos y síntomas que sugieran trastornos sanguíneos como fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez.

Se han observado los siguientes efectos secundarios adicionales con adalimumab en grupos con frecuencia decreciente:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
 - Reacciones leves en el lugar de la inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, picazón, hinchazón y hematomas en el lugar de la inyección
 - Infecciones del tracto respiratorio, incluidos resfriados, sinusitis, secreción nasal, neumonía
 - Dolor de cabeza
 - Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
 - Sarpullido
 - Dolor musculoesquelético
 - Mediciones bajas de sangre para glóbulos blancos y rojos, aumento de los lípidos en sangre, aumento de las enzimas hepáticas.
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
 - Infecciones (influenza, infecciones de la piel, infecciones del oído, infecciones orales como infecciones dentales y herpes labial, infección del aparato reproductor y urinario, infecciones articulares e infecciones por hongos)
 - Tumores benignos y cáncer de piel
 - Reacciones alérgicas (incluida la alergia estacional)
 - deshidratación
 - Depresión, ansiedad, trastornos del sueño.
 - Trastornos de la sensibilidad como hormigueo, pinchazos o entumecimiento, alteraciones de la visión
 - Migraña, vértigo, rubor
 - Incluyendo dolor lumbar y dolor en las piernas, espasmos musculares
 - Inflamación ocular, inflamación del párpado y del ojo, hinchazón, ojos secos y boca seca
 - Sensación de que el corazón late rápidamente, presión arterial alta.
 - Tos, asma, dificultad para respirar, aumento de la sudoración, dolor de pecho
 - Sangrado gastrointestinal, indigestión, hinchazón, corazón quemadura, enfermedad por reflujo, fiebre.
 - Prurito, sarpullido con picor, hematomas, eccema
 - Rotura de uñas, caída del cabello.
 - Nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis
 - Sangre en la orina, problemas renales.
 - edema
 - Reducción de las plaquetas en sangre que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas, hematoma
 - Curación deteriorada
 - Mediciones sanguíneas altas de glóbulos blancos, lactato, azúcar y ácido úrico
 - Mediciones sanguíneas bajas de plaquetas, calcio, fosfato
 - Mediciones anormales de sodio en sangre
 - Autoanticuerpos presentes en la sangre.

- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infecciones oportunistas como tuberculosis, neurológicas infecciones incluyendo meningitis viral, infecciones oculares, bacterianas infecciones, inflamación e infección del intestino grueso
 - Cáncer que afecta al sistema linfático
 - Trastornos inmunológicos que puedan afectar a los pulmones, la piel y ganglios linfáticos
 - Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis).
 - Temblor, neuropatía
 - Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, sensación de latido irregular del corazón, dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos
 - Visión doble
 - Hipoacusia, zumbidos
 - Saco en la pared de una arteria principal, inflamación y coágulo de una vena, obstrucción de un vaso sanguíneo (vasculitis)
 - Acumulación anormal de líquido en el espacio pleural.
 - Inflamación del páncreas que provoca un dolor intenso en el abdomen y la espalda
- Edema facial
- Inflamación de la vesícula biliar, cálculos en la vesícula biliar, hígado graso
 - Sudores nocturnos, interrupciones del sueño.
 - Escaras
 - Degradación anormal de los músculos;
 - Inflamación de la piel, el corazón, los pulmones, las articulaciones y otros órganos.
- sistemas (lupus eritematoso sistémico)
- impotencia

• Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea (leucemia).
- Reacción alérgica grave con shock, edema facial asociado con reacciones alérgicas
- Esclerosis múltiple, trastornos nerviosos (como nervios oculares). Inflamación, debilidad, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo)
- Arresto (el corazón deja de latir)
- Fibrosis pulmonar (cicatrización del pulmón);
- Perforación intestinal;
- Reactivación de hepatitis B, hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio cuerpo sistema inmunitario)
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel.
- Síndrome de Stevens-Johnson (los primeros síntomas incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y erupción
- Eritema multiforme (erupción cutánea inflamatoria)
- síndrome similar al lupus
- Bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos, glóbulos rojos y recuento de plaquetas

• Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de datos disponibles):

- Linfoma hepatoesplénico de células T (un cáncer de sangre poco común)
- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células de Merkel)
- insuficiencia hepática
- Empeoramiento de la dermatomiositis (erupción cutánea que acompaña debilidad muscular).

Interacciones:

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- CinnoRA® se puede tomar junto con metotrexato o algún agente antirreumático modificador de la enfermedad agentes (sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida y preparaciones inyectables de oro), esteroides o analgésicos como no esteroides medicamentos antiinflamatorios (AINE).
- Tomar CinnoRA® con Anakinra y Abatacept no es recomendado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

- Adultos
- Niños y Adolescentes: se recomienda que los niños, si es posible, se actualicen con todas las vacunas, de acuerdo con las pautas de vacunación actuales, antes de iniciar la terapia con CinnoRA®.
- CinnoRA® no debe administrarse a niños menores de 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- Embarazo: No se recomienda el uso de CinnoRA® durante el embarazo, porque el efecto de este medicamento en mujeres embarazadas no es conocido.

La dosis habitual de CinnoRA® es de 40 mg cada dos semanas como dosis única.

En la artritis reumatoide, CinnoRA® se administrará en forma concomitante con metotrexato. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, en este caso CinnoRA® puede prescribir 40 mg semanales como monoterapia.

Niños con artritis idiopática juvenil poliarticular

Para pacientes de 2 a 12 años con poliarticular artritis idiopática juvenil la dosis sugerida para CinnoRA® depende del peso y la altura del niño.
Para pacientes de 13 a 17 años con poliarticular artritis idiopática juvenil la dosis sugerida para CinnoRA® es de 40 mg cada dos semanas.

Niños con artritis relacionada con entesitis

Para pacientes entre 6 y 17 años con entesitis relacionada a artritis, la dosis sugerida de CinnoRA® depende del peso del niño.

Adultos con psoriasis

Por lo general, para adultos con psoriasis, la dosis inicial es de 80 mg, seguido de 40 mg administrados en semanas alternas a partir de una semana después de la dosis inicial. Su médico puede elevar la dosis a frecuencia de 40 mg cada semana, dependiendo de la respuesta.

Niños o adolescentes con psoriasis en placas

Para pacientes de 4 a 17 años con psoriasis en placa, la dosis sugerida de CinnoRA® depende del peso del niño.

Adultos con hidradenitis supurativa

Generalmente para adultos con hidradenitis supurativa, la dosis inicial de CinnoRA® es de 160 mg (4 inyecciones en un día o 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos) seguido de 80mg de dosis (2 inyecciones el mismo día) dos semanas después.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de dos semanas, la dosis se continuará con 40 mg cada semana. Se recomienda el uso diario de lavado antiséptico.

Adolescentes con hidradenitis supurativa (a partir de 12 años) de edad, con un peso mínimo de 30 kg), Adultos con enfermedad de Crohn.

Por lo general, para pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis inicial es de 80 mg, seguido de 40 mg administrados en semanas alternas comenzando dos semanas después de la dosis inicial. Si una respuesta más rápida es necesario, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (4 inyecciones en un día o dos inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas después de la dosis inicial. El médico puede elevar la dosis a frecuencia de 40 mg cada semana dependiendo de su respuesta.

Niños o adolescentes con enfermedad de Crohn

Niños o adolescentes que pesen menos de 40 kg:

40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después, de la dosis inicial de acuerdo a la pauta posológica habitual. Si una respuesta más rápida se requiere, la dosis inicial de 80 mg (2 inyecciones en 1 día) seguido de 40 mg dos semanas después de la dosis inicial, prescrito por el médico.

Posteriormente, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.

El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 20 mg cada semana dependiendo de su respuesta.

Niños o adolescentes que pesen 40 kg o más:

80 mg inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después de la dosis inicial de acuerdo a la pauta posológica habitual para estos pacientes. Si una respuesta mas rápida se requiere, su médico puede recetarle una dosis de 160 mg (4 inyecciones en un día o dos inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas después de la dosis inicial. Posteriormente, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas. El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana dependiendo de la respuesta.

Adultos con colitis ulcerativa

Por lo general, para pacientes con colitis ulcerativa, la dosis inicial para CinnoRA® es de 160 mg (4 inyecciones en uno o dos días) por día durante dos días consecutivos y 80 mg, administrado en la semana 2 y, a partir de entonces, 40 mg cada dos semanas.

El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana dependiendo de la respuesta.

Adultos con uveítis no infecciosa

Por lo general, para pacientes con uveítis no infecciosa, la dosis inicial es de 80 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Se debe continuar con la inyección de CinnoRA® durante el tiempo que considere el médico.

CinnoRA® se puede administrar solo. En algunos casos, corticosteroides u otros medicamentos que pueden influir en el sistema inmunológico pueden usarse junto con CinnoRA®.

Niños con uveítis crónica no infecciosa a partir de los 2 años

Niños que pesen menos de 30 kg:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



20 mg de CinnoRA® cada dos semanas junto con metotrexato es la pauta posológica habitual para estos pacientes. El médico también puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede administrarse una semana antes del inicio de la dosis habitual.

Niños que pesen 30 kg o más:

40 mg de CinnoRA® cada dos semanas junto con metotrexato es la pauta posológica habitual para estos pacientes. El médico también puede prescribir una dosis inicial de 80 mg., que puede administrarse una semana antes del inicio de la dosis habitual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.2.3. RIABNI® 10 MG/ML

Expediente : 20199866
Radicado : 20211058419
Fecha : 26/03/2021
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkiniano:

RIABNI está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con linfoma No Hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción; - Pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica:

RIABNI en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoide:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RIABNI en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que RIABNI reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA) [también conocido como granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]:

RIABNI está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

- Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves y activas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide y vasculitis asociadas a ANCA (VAA):

- Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves, activas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración:

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

- Reacciones relacionadas con la infusión de rituximab I.V.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de rituximab, se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertirse si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $> 25 \times 10^9/L$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a rituximab.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de rituximab en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número $\geq 25 \times 10^9/L$ de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con rituximab se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de rituximab. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ o una cifra de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con rituximab. Cuando rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con rituximab, si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con rituximab; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con rituximab en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet haemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble). La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de rituximab en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) y la poliangeítis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de rituximab se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de rituximab, a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de rituximab que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de rituximab y

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá rituximab temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos. En los pacientes con GPA y PAM, rituximab se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de rituximab es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión I.V. de rituximab.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con rituximab. Rituximab no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar rituximab a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con rituximab se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían rituximab se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con rituximab se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratar con rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con rituximab. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con rituximab, por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con rituximab o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con rituximab. La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de rituximab. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con rituximab y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de rituximab. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con rituximab, su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de rituximab.

En la experiencia global del tratamiento repetido con rituximab a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato:

No se recomienda administrar rituximab a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hemato-oncología

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con rituximab en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Rituximab en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente rituximab en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, RCHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con rituximab.

Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma folicular que habían recibido rituximab en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente ($\geq 10\%$)	Frecuente ($\geq 1\% - < 10\%$)	Poco frecuente ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía ⁺ , infección febril ⁺ , herpes zóster ⁺ , infección respiratoria ⁺ , infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del Sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastorno de la lagrimación, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio ⁺ , arritmia, fibrilación auricular ⁺ , taquicardia, trastorno cardíaco ⁺	Insuficiencia ventricular izquierda ⁺ , taquicardia supraventricular ⁺ , taquicardia ventricular ⁺ , angina de pecho ⁺ , isquemia miocárdica ⁺ , bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia ⁺ , sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome seudogripal	Dolor en el lugar de la infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con <<<+>>, en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥ 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de rituximab obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el LDLBG (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% - < 10%)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [#] , neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

* Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.

El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥ 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI.

Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

[#] Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos < 2%) o menor en los grupos de rituximab que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome seudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de rituximab en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la combinación de rituximab y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Reacciones relacionadas con la administración:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de rituximab se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la infusión, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue < 1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Administración intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión de 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el LDLBG)

En un estudio realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de rituximab en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de rituximab, la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de rituximab de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Rituximab indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, víricas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con rituximab se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años. Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio. En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC y del 0% en el grupo de FC.

Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En comparación con el grupo de observación, en el grupo de rituximab se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y < 1% en el grupo de rituximab). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con rituximab transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios de rituximab en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; RFC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de rituximab más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de RFC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron hipotensión e hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de rituximab.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en < 1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados con rituximab: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (< 1%), isquemia miocárdica (< 1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de rituximab o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (< 7 g/L) tanto en el grupo de observación como en el grupo de rituximab. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con rituximab se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de rituximab durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2% de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en cuanto a la incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5% de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥ 65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (< 65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de rituximab fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

A continuación, se resume el perfil de seguridad de rituximab en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la Tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron rituximab difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de rituximab, con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (ver sección 4.2). En la Tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies
Trastornos del Sistema inmunitario / Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaringeo, edema periférico, eritema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en el grupo de rituximab en comparación con el placebo.

* Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentemente asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración intravenosa de rituximab fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con rituximab, 1.077 (35%)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, < 1% (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de rituximab, en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a rituximab. La premedicación con glucocorticoides por vía I.V. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de rituximab de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de rituximab de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la Tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a rituximab en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg/m², 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Todas las RA enumeradas en la Tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia \geq 10% en el grupo tratado con rituximab. Las RA de la Tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia \geq 1/10).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes (\geq 10%) en pacientes con VAA tratados con rituximab en el estudio clínico hasta el mes 6*



Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones ^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgias	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	16 (16,2%)	6 (6,1%)
	13 (13,1%)	21 (21,4%)

Edema periférico		
Fatiga		
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
ALT elevada	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	10 (10,1%)	17 (17,3%)

^a El diseño del estudio permitía el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.

^a Las infecciones más frecuentes en el grupo de rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.

^b Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irrigación de garganta y el temblor.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Se trató con rituximab a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides I.V., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con rituximab, la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas

Pacientes con artritis reumatoide

En pacientes con AR tratados con rituximab se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de rituximab.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con rituximab y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de rituximab después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con rituximab. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del rituximab con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con rituximab, la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de rituximab en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con RIABNI de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de rituximab.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rituximab en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA, por sus siglas en inglés) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA, por sus siglas en inglés) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales de diagnóstico o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con rituximab (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

RIABNI debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de cada administración de RIABNI, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofén]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si RIABNI no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de RIABNI. Cuando RIABNI se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos. La formulación I.V. de RIABNI no debe administrarse por vía subcutánea.

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

Velocidad de infusión:

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de RIABNI pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de RIABNI como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

- Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de RIABNI (R I.V.) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

- 8 ciclos de R I.V. CVP (21 días/ciclo);
- 8 ciclos de R I.V. MCP (28 días/ciclo);
- 8 ciclos de R I.V. (21 días/ciclo);
- 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;
- 6 ciclos de R I.V. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la infusión intravenosa de RIABNI (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de RIABNI de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $> 5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a RIABNI pueden recibir RIABNI en una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con RIABNI en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total). Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con RIABNI en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma No Hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, RIABNI debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de RIABNI es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión intravenosa de RIABNI (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de RIABNI de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $> 5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica (LLC):

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $> 25 \times 10^9/\text{L}$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de RIABNI, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía I.V., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de RIABNI.

Un ciclo de RIABNI consta de 2 infusiones I.V. de 1.000 mg. La dosis recomendada de RIABNI es de 1.000 mg en infusión I.V., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión I.V. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/mL en un volumen de 250 mL:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o RIABNI, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

La dosis recomendada de RIABNI para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg I.V. al día durante 1-3 días, en combinación con RIABNI, a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con RIABNI y después del mismo.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante el tratamiento con RIABNI y después del mismo, según proceda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20211058419
- Información para prescribir versión 1 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20211058419
- Declaración sucinta Reporte del experto allegado mediante radicado No. 20211058419

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.2.4. AFSTYLA® 250UI

Expediente : 20200388
Radicado : 20211067537
Fecha : 09/04/2021
Interesado : Csl Behring GMBH

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 100 UI/ml de rVIII de cadena única.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).
AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común. La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Pruebas analíticas de control

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTP)* Muy frecuente (PUPs) *
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuente
	Eritema	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección	Poco frecuente
	Escalofríos	Poco frecuente
	Sensación de calor	Poco frecuente

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación humano y otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos. Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % del nivel normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral	20 - 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Cirugía mayor	80 - 100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos mayores de 65 años.

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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inseto Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537
- Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537
- Declaración sucinta Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537
- Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537

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 dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.5. AFSTYLA® 500UI

Expediente : 20199875
Radicado : 20211058504
Fecha : 26/03/2021
Interesado : Csl Behring GMBH

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 200 UI/ml de rVIII de cadena única.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común. La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Pruebas analíticas de control

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTP)* Muy frecuente (PUPs) *
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuente
	Eritema	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección	Poco frecuente
	Escalofríos	Poco frecuente
	Sensación de calor	Poco frecuente

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación humano y otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos. Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % del nivel normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral	20 - 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
<u>Cirugía mayor</u>	80 - 100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos mayores de 65 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inseto Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504
- Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504
- Declaración sucinta Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504
- Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504

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 dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.6. AFSTYLA® 1000UI

Expediente : 20199987
Radicado : 20211060458
Fecha : 29/03/2021
Interesado : Csl Behring GMBH

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 1.000 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de rVIII de cadena única.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Hipersensibilidad

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común. La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Pruebas analíticas de control

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Contenido de sodio

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTP)* Muy frecuente (PUPs) *
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuente
	Eritema	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección	Poco frecuente
	Escalofríos	Poco frecuente
	Sensación de calor	Poco frecuente

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación humano y otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos. Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % del nivel normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral	20 - 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Cirugía mayor	80 - 100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos mayores de 65 años.

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



- Inserto Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458
- Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458
- Declaración sucinta Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458
- Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458

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 dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.7. LIUMJEV 100MG/ML. SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20200498
Radicado : 20211068637
Fecha : 12/04/2021
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición:
Cada mL contiene 100 U de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos

Contraindicaciones:

Hipoglicemia
Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina. El tiempo de aparición de la hipoglucemia suele reflejar el perfil de tiempo-acción de las formulaciones de insulina administradas. Debido al inicio de acción más temprano de LYUMJEV, tras la inyección la hipoglucemia se puede producir antes que con otras insulinas prandiales.

La hipoglucemia puede producirse repentinamente y los síntomas pueden ser diferentes para cada persona y cambiar con el tiempo en la misma persona. La hipoglucemia grave puede producir convulsiones, conducir a un estado de inconsciencia, poner en riesgo su vida o producir la muerte. Los síntomas de alarma de la hipoglucemia pueden ser menos pronunciados en pacientes con diabetes de larga duración.

Hiperglucemia

El uso de dosis inadecuadas o interrupción del tratamiento puede conducir a una hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones son potencialmente mortales.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe formar a los pacientes para que reconozcan los signos y síntomas de la cetoacidosis y para que busquen ayuda de forma inmediata cuando haya sospecha de cetoacidosis.

Requerimientos de insulina y ajustes de dosis

Los cambios de insulina, la concentración de insulina, fabricante, tipo o método de administración pueden afectar al control glucémico y predisponer a una hipoglucemia o hiperglucemia. Estos cambios se deben realizar con precaución bajo una estricta supervisión médica y se debe aumentar la frecuencia de los controles glucémicos. En pacientes con diabetes tipo 2, puede ser necesario realizar ajustes de dosis en el tratamiento antidiabético concomitante.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática se debe intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis (ver sección Posología y Modo de Administración).

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Hiperglucemia y cetoacidosis debido al mal funcionamiento del dispositivo de la bomba de insulina

Un mal funcionamiento de la bomba de insulina o del equipo de perfusión de insulina puede conducir rápidamente a hiperglucemia y cetoacidosis. Es necesario identificar de forma precoz y corregir rápidamente la causa de la hiperglucemia o la cetosis. Puede ser necesario administrar temporalmente LYUMJEV mediante inyecciones subcutáneas.

Combinación de tiazolidinonas (TZD) e insulinas

Las TZD pueden producir retención de líquidos relacionada con la dosis, especialmente cuando se utiliza en combinación con insulina. La retención de líquidos puede producir o exacerbar una insuficiencia cardíaca. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca en los pacientes en tratamiento con insulina y una TZD. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, considere la interrupción de la TZD.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas

Puede presentarse alergia grave, potencialmente mortal, generalizada, incluida la anafilaxia con el tratamiento con insulinas como LYUMJEV. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el tratamiento con LYUMJEV.

Errores de medicación

LYUMJEV no debe ser utilizado por pacientes con discapacidad visual sin la ayuda de una persona entrenada.

Se debe indicar a los pacientes que revisen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre LYUMJEV y otras insulinas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe transferir insulina desde el inyector (dispositivo) de LYUMJEV 200 unidades/mL a una jeringa. Las marcas de la jeringa de insulina no indicarán la dosis correctamente y se puede producir una sobredosis e hipoglucemia grave.

Los pacientes siempre deben utilizar una nueva aguja para cada inyección para prevenir infecciones y la obstrucción de las agujas. En el caso de una obstrucción de la aguja se debe reemplazar con una aguja nueva.

Excipientes

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que insulina lispro no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Se puede utilizar LYUMJEV durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes diabéticas tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Generalmente tras el parto los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a valores previos al embarazo. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a su médico si están embarazadas o planean quedarse embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico es esencial en las pacientes embarazadas con diabetes.

Lactancia

LYUMJEV puede ser utilizado durante la lactancia. Las pacientes diabéticas que se encuentran en el periodo de lactancia pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

Fertilidad

Insulina lispro no produjo anomalías en la fertilidad en estudios con animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (p. ej. conducir un vehículo o utilizar maquinaria).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es especialmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los signos de advertencia de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada con más frecuencia (muy frecuente) durante el tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de ensayos clínicos se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (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).

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipodistrofia
			Erupción
			Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Reacciones en el sitio de la inyección	Edema
		Reacciones alérgicas*	

* Ver sección Reacciones Adversas – Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa observada con más frecuencia en pacientes que utilizan insulina. La incidencia de hipoglucemia grave en los ensayos clínicos Fase 3 a 26 semanas fue 5,5% en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 0,9% en pacientes con diabetes tipo 2 (ver Tablas 1 y 2).

Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir apatía, confusión, palpaciones, sudoración, vómitos y cefalea.

No hubo diferencias clínicamente significativas en la frecuencia de hipoglucemia con la administración de LYUMJEV o el comparador (otro medicamento que contiene insulina lispro) en todos los ensayos. En los ensayos en los que LYUMJEV y el comparador se administraron en diferentes momentos con respecto a las comidas, no hubo diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de hipoglucemia.

En comparación con otras insulinas prandiales, la hipoglucemia puede ocurrir antes tras una inyección de LYUMJEV debido al inicio temprano de acción.

Reacciones alérgicas

La alergia grave, potencialmente mortal, generalizada, incluyendo anafilaxia, las reacciones generalizadas de la piel, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock pueden producirse con cualquier insulina, incluida LYUMJEV.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones en el sitio de la inyección

Como ocurre con otros tratamientos de insulina, los pacientes pueden experimentar erupción, enrojecimiento, inflamación, dolor, hematomas o picor en el sitio de inyección de LYUMJEV.

Estas reacciones suelen ser leves y normalmente desaparecen con el tratamiento continuado.

Inmunogenicidad

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. La presencia de anticuerpos anti-fármaco no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética, eficacia o seguridad de LYUMJEV.

Lipodistrofia

La administración de insulina, incluyendo LYUMJEV, puede producir lipodistrofia [lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido), lipoatrofia (depresión en la piel)] o amiloidosis cutánea (nódulos debajo de la piel). La continua rotación del sitio de inyección en el área concreta de inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Edema

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si se mejora un mal control metabólico previo con un tratamiento intensivo con insulina.

Poblaciones especiales

De acuerdo con los resultados de ensayos clínicos con insulina lispro, en general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran diferencias con respecto a la experiencia más amplia en la población general. La información de seguridad en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) o con insuficiencia renal moderada a grave o insuficiencia hepática es limitada.

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.

Interacciones:

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina: medicamentos antidiabéticos (orales o inyectables), salicilatos, sulfonamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, o análogos de la somatostatina.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina: anticonceptivos orales, corticosteroides, hormonas tiroideas, danazol, agentes simpaticomiméticos, diuréticos u hormona de crecimiento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de LYUMJEV. El consumo de grandes cantidades de etanol de forma concomitante con el uso de insulina puede conducir a una hipoglucemia grave.

Los agentes betabloqueantes pueden atenuar los signos y síntomas de hipoglucemia.

Las TZD pueden producir retención de líquidos relacionada con la dosis, especialmente cuando se utilizan en combinación con insulina, y exacerbar una insuficiencia cardíaca.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

LYUMJEV es una insulina prandial que debe ser administrada por inyección subcutánea de cero a dos minutos antes de empezar a comer, con la posibilidad de ser administrada hasta 20 minutos después del inicio de la comida.

LYUMJEV 100 unidades/mL es adecuada para la perfusión subcutánea continua de insulina (CSII) y se utiliza tanto para el requerimiento de bolo de insulina como para el de insulina basal. La dosis inicial debe tener en cuenta el tipo de diabetes, peso del paciente y sus niveles de glucosa en sangre.

El inicio de acción temprano se debe tener en cuenta cuando se prescribe LYUMJEV. El ajuste continuo de la dosis de LYUMJEV se debe basar en las necesidades metabólicas del paciente, los resultados del control de la glucosa en sangre y el objetivo de control glucémico. Puede ser necesario realizar ajustes de la dosis cuando se produce un cambio desde otra insulina, y en situaciones de cambios en la actividad física, cambios en la medicación concomitante, cambios en los patrones de alimentación (es decir, cantidad y tipo de alimentos, horarios de ingesta de alimentos), cambios en la función renal o hepática o durante una enfermedad aguda para minimizar el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.

Cambios desde otra insulina prandial

Cuando se cambia desde otra insulina prandial a LYUMJEV, el cambio se puede hacer unidad por unidad. La potencia de los análogos de insulina, como LYUMJEV, se expresa en unidades.

Una (1) unidad de LYUMJEV se corresponde con 1 unidad internacional (UI) de insulina humana o 1 unidad de otros análogos de insulina rápida.

Dosis olvidadas

Los pacientes que olviden una dosis prandial deben controlar sus niveles de glucosa en sangre para decidir si es necesaria una dosis de insulina, y reanudar su esquema de dosis habitual en la siguiente comida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de LYUMJEV en pacientes de edad avanzada de entre 65 y 75 años. Se recomienda un estricto control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina. La experiencia terapéutica en pacientes \geq de 75 años es limitada.

Insuficiencia renal

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En presencia de insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden verse reducidas. En pacientes con insuficiencia renal, se debe intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Insuficiencia hepática

Las necesidades de insulina pueden verse reducidas en pacientes con insuficiencia hepática debido a la reducción de la gluconeogénesis y a la degradación de la insulina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Se debe enseñar a los pacientes el uso y las técnicas de inyección adecuadas antes de iniciar el tratamiento con LYUMJEV. Se debe indicar a los pacientes:

- Comprobar siempre las etiquetas de la insulina antes de la administración.
- Inspeccionar visualmente LYUMJEV antes de su uso y desechar en caso de partículas o de que la solución no sea incolora.
- Alternar los sitios de inyección para reducir el riesgo de lipodistrofia.
- Asegura que no se penetre un vaso sanguíneo en la inyección.
- Desechar la aguja después de cada inyección.
- Desechar los inyectores (dispositivos) si alguna de sus partes parece rota o dañada.
- Llevar consigo un método de administración alternativo o de repuesto en caso de que se rompa su sistema de administración.

Inyección Subcutánea

LYUMJEV se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, parte superior del brazo, muslo o nalgas.

Generalmente LYUMJEV se debe utilizar en combinación con una insulina de acción intermedia o prolongada. Se debe utilizar un lugar de inyección diferente si se inyecta al mismo tiempo que otra insulina.

No se debe penetrar un vaso sanguíneo cuando se inyecte.

Los dispositivos se deben desechar si alguna de sus partes parece rota o dañada.

La aguja se debe desechar después de cada inyección.

LYUMJEV Viales

Si fuera necesaria la administración subcutánea mediante jeringa, se debe utilizar un vial.

La jeringa debe tener marcas para 100 unidades/mL.

Los pacientes que utilicen viales nunca deben compartir agujas o jeringas.

CSII (Bomba de insulina)

Utilice una bomba adecuada para la perfusión de insulina. Llene el depósito de la bomba con un vial de LYUMJEV 100 unidades/mL.

Los pacientes que utilicen una bomba deben seguir las instrucciones proporcionadas con la bomba y el equipo de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados para la bomba.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando llene el depósito de la bomba evite dañarlo utilizando la aguja de longitud adecuada para el sistema de llenado. El equipo de perfusión (catéter y cánula) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión.

Un mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión puede provocar una subida rápida de los niveles de glucosa (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Vía Intravenosa

LYUMJEV 100 unidades /mL está disponible en viales si fuera necesaria la administración de una inyección intravenosa. Este medicamento no debe mezclarse con ninguna otra insulina u otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección Instrucciones de Uso, Manipulación y Eliminación.

Para instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de su administración, ver sección Instrucciones de Uso, Manipulación y Eliminación.

La administración intravenosa de LYUMJEV 100 unidades/mL se debe realizar bajo supervisión médica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS22Feb2019 Proposed TC v5.0 (09Jun20) allegado mediante radicado No. 20211068637
- Información para prescribir Versión CDS22Feb2019 Proposed TC v5.0 (09Jun20) allegado mediante radicado No. 20211068637
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20211068637

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 dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.8. MENQUADFI

Expediente : 20201298
Radicado : 20211077631
Fecha : 22/04/2021
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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 o tras la administración previa de esta vacuna o de una vacuna que contenga los mismos componentes.

Precauciones y advertencias:

- 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, 6.308 sujetos recibieron una dosis primaria (N=5.906) o una dosis de recuerdo (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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 recuerdo 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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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	Sonmolencia
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 (≥ 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.

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).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 recuerdo:
 - 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 recuerdo de MenQuadfi.
 - Otra población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad e inmunogenicidad de MenQuadfi en individuos menores de 12 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211077631
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20211077631

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y Laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.9. TERROSA® TERIPARATIDA 250MCG/ML

Expediente : 20177308
Radicado : 20201036011 / 20211023240 / 20211079066
Fecha : 23/04/2021
Interesado : Gedeon Richter PLC

Composición:
Cada mL contiene 0.250 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terrosa está indicado en adultos para:

-El tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

-Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Hipercalcemia preexistente. Insuficiencia renal grave. Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Pacientes con tumores o metástasis óseos deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:

Terrosa puede aumentar el calcio en su sangre u orina.

Consulte a su médico antes o mientras esté utilizando Terrosa:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Si usted tiene continuamente náuseas, vómitos, estreñimiento, baja energía o debilidad muscular dígaselo a su médico. Estos pueden ser síntomas de que hay demasiado calcio en su sangre.

-Si usted sufre de cálculos en el riñón o ha tenido cálculos en el riñón.

-Si usted sufre de problemas de riñón (insuficiencia renal moderada) debe decírselo a su médico.

Algunos pacientes, tras las primeras dosis de Terrosa, sufren mareos o aumento de la frecuencia cardiaca. Para las primeras dosis, utilice Terrosa en un lugar donde pueda sentarse o tumbarse inmediatamente si se mareo.

El tiempo de tratamiento recomendado de 24 meses no debe ser excedido.

Antes de insertar un cartucho en Terrosa Pen anote el número de lote (Lote) del cartucho y la fecha de la primera inyección en un calendario. También se debe apuntar la fecha de la primera inyección en el estuche de Terrosa (ver el espacio provisto en la caja).

Terrosa no debe utilizarse en adultos en crecimiento.

Niños y adolescentes:

Terrosa no debe utilizarse en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Otros medicamentos y Terrosa:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Esto es importante porque algunos medicamentos (p. ej. digoxina/digitálicos, un medicamento empleado para tratar enfermedades cardíacas) pueden interactuar con teriparatida.

Embarazo y lactancia:

No utilice Terrosa si está embarazada o en periodo de lactancia. Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Terrosa. Si se queda embarazada mientras está utilizando Terrosa, debe interrumpirse el tratamiento. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Algunos pacientes pueden sentir mareos después de la inyección de Terrosa. Si usted siente mareo no debe conducir o usar máquinas hasta que se encuentre mejor.

Terrosa contiene sodio:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más frecuentes son:

Dolor en las extremidades (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes). Otros efectos adversos frecuentes (que afectan a hasta 1 de cada 10 pacientes) son malestar, dolor de cabeza y mareo. Si se mareo después de una inyección, siéntese o tumbese hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, consulte a su médico antes de continuar con el tratamiento. Ha habido casos de desmayo tras el uso de teriparatida.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si tiene molestias alrededor de la zona de inyección como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picor, hematomas o ligero sangrado (que pueden darse hasta en 1 paciente de cada 10), éstas deberían desaparecer en unos días o semanas. Si no es así, dígaselo a su médico.

Rara vez los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas, que consisten en dificultad para respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho. Normalmente estas reacciones tienen lugar justo después de la inyección. En raras ocasiones, pueden producirse reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia.

Otros efectos adversos son:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Aumento de los niveles de colesterol en sangre
- Depresión
- Dolor neuropático en la pierna
- Sensación de desvanecimiento
- Sensación de que todo da vueltas
- Palpitaciones irregulares
- Dificultad para respirar
- Aumento de la sudoración
- Calambres musculares
- Pérdida de energía
- Cansancio
- Dolor de pecho
- Tensión arterial baja
- Acidez de estómago (dolor o sensación de ardor justo debajo del esternón)
- Vómitos
- Hernia del tubo que lleva la comida hasta su estómago (hernia de hiato)
- Hemoglobina baja o bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Sonido anormal del corazón
- Falta de aliento
- Almorranas (hemorroides)
- Pérdida de orina
- Aumento de la necesidad de orinar

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento de peso
- Piedras en el riñón
- Dolor en los músculos y en las articulaciones. Algunos pacientes han tenido calambres en la espalda graves o dolor y tuvieron que ingresar en el hospital.
- Aumento en los niveles de calcio en sangre
- Aumento de los niveles de ácido úrico en sangre
- Aumento en los niveles de una enzima llamada fosfatasa alcalina

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Reducción de la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal
- Hinchazón, principalmente en las manos, pies y piernas.

Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitalica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 20 microgramos (correspondientes a 80 microlitros) administrados una vez al día mediante una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) en el muslo o en el abdomen. Cada cartucho contiene 2,4 ml de solución suficiente para 28 dosis.

Para ayudarle a recordar la aplicación del medicamento, hágalo sobre la misma hora cada día. Terrosa puede administrarse a la hora de las comidas.

Administre Terrosa cada día durante tanto tiempo como su médico se lo prescriba. La duración total del tratamiento con Terrosa no debe exceder 24 meses. Usted no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento a lo largo de su vida.

Su médico puede aconsejarle que tome Terrosa con calcio y vitamina D. Su médico le indicará qué cantidad debe tomar cada día.

Terrosa puede administrarse con o sin comida.

Si usa más Terrosa del que debe:

Si por error se ha administrado más cantidad de Terrosa de la prescrita, consulte a su médico o farmacéutico.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos que pueden esperarse de una sobredosis incluyen náuseas, vómitos, mareos y dolor de cabeza.

Si olvidó usar Terrosa

Si olvida una inyección o no puede inyectarse su medicamento a la hora habitual, hágalo tan pronto como pueda ese mismo día. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No se inyecte más de una vez en el mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Terrosa

Si está pensando interrumpir el tratamiento con Terrosa, por favor consulte con su médico. Su médico le aconsejará y decidirá sobre cuánto tiempo debe ser tratado con Terrosa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática:

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo tanto, teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad

Grupo etario: Adultos (mayores de 18 años)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015443 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 numeral 3.2.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011
- Información para prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011
- Instructivo de uso Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011

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 en cuanto a los aspectos de calidad.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.2.1. ONCASPAR 750U/mL Polvo para solución inyectable

Expediente : 20200646
Radicado : 20211070231
Fecha : 13/04/2021
Interesado : Les Laboratoires Servier

Composición:

Cada ml de solución contiene 750 unidades (U) de Pegaspargasa

Forma farmacéutica: Solución inyectable y para perfusión.

Indicaciones:

Oncaspar está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).
Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.
Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con Lasparaginasa.
Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Anticuerpos contra la asparaginasa

Los anticuerpos anti-asparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa.

Hipersensibilidad

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de E. coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves. En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores.

Efectos pancreáticos

Se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal.

Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar.

Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre.

Coagulopatía

En pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior. Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con episodios graves de trombosis.

En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado.

Efectos hepáticos

El tratamiento combinado con Oncaspar y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave.

Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática.

Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar en estas poblaciones de pacientes.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

El tratamiento combinado con Oncaspar puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior).

El tratamiento con Oncaspar puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato.

Mielosupresión

La pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.

La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento.

Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como producto derivado compartido de ambas reacciones. Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración.

Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoníaco.

Método anticonceptivo

Se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se indican en esta sección proceden de datos de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con Oncaspar en pacientes con LLA. El perfil de seguridad se basa en estudios aleatorizados, controlados, prospectivos, sin enmascaramiento y multicéntricos (estudios DFCl 11-001 y AALL07P4). También se han tenido en cuenta estudios en los que se administró Oncaspar por vía intramuscular (estudios CCG-1962 y CCG-1991) para determinar el perfil de seguridad.

Las reacciones adversas más comunes con Oncaspar (observadas en al menos 2 estudios con una frecuencia de > 10%) incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Las reacciones adversas graves más comunes con Oncaspar (de grado 3 o 4) observadas en los estudios DFCl 11-001 y AALL07P4 con una frecuencia de > 5 % incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, neutropenia febril, hiperglucemia, lipasa elevada y pancreatitis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican en la Tabla 1. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: 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). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con Oncaspar

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia febril Frecuentes: anemia, coagulopatía Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas Frecuentes: vómitos, estomatitis, ascitis Raras: pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica Frecuencia no conocida: pseudoquiste pancreático, parotiditis*



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: pirexia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: hepatotoxicidad, hígado graso Raras: necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica Frecuencia no conocida: shock anafiláctico
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infecciones, sepsis
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: peso disminuido, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, hipertrigliceridemia, fibrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada Frecuentes: tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia, gamma-glutamil transferasa elevada Frecuencia no conocida: urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, hiperamonemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: apetito disminuido, hiperglucemia Frecuentes: hiperlipidemia, hipercolesterolemia Frecuencia no conocida: cetoacidosis diabética, hipoglucemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor en las extremidades
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope Raras: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Frecuencia no conocida: somnolencia, temblor*
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado de confusión
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: hipoxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: sarpullido Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica*
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: embolia** Frecuentes: trombosis*** Frecuencia no conocida: accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior

* Reacciones adversas observadas con otras asparaginadas de la misma clase

** Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFCI 11-001

*** Leyenda: Trombosis del SNC

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en asociación con el tratamiento con pegaspargasa. Aunque no se han asociado específicamente con el uso de pegaspargasa, se pueden producir con el uso de Oncaspar.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Oncaspar puede provocar mielosupresión leve o moderada y esto puede afectar a las tres líneas celulares sanguíneas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aproximadamente la mitad de todas las hemorragias y trombosis graves afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden dar lugar a apoplejía, crisis, cefaleas o pérdida de la conciencia.

Trastornos del sistema nervioso

Oncaspar puede provocar disfunciones del sistema nervioso central que se manifiestan como convulsiones y, con menor frecuencia, como estado de confusión o somnolencia (leve trastorno de la conciencia).

En casos raros puede aparecer síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

En casos muy raros se ha notificado temblor leve en los dedos de la mano.

Trastornos gastrointestinales

Aproximadamente la mitad de los pacientes manifiesta reacciones gastrointestinales leves o moderadas como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

Con frecuencia puede aparecer pancreatitis aguda. Se ha notificado de manera aislada la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento).

La pancreatitis hemorrágica o necrotizante se da de forma muy rara. Se ha descrito un solo caso de pancreatitis acompañado de parotiditis aguda con el tratamiento con L-asparaginasa. En casos aislados, se ha notificado pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal.

El nivel de amilasa sérica puede elevarse durante y también después de terminarse el tratamiento con Oncaspar.

Trastornos renales y urinarios

En casos raros, puede manifestarse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con pautas que incluyan L-asparaginasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede haber reacciones alérgicas cutáneas. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) asociado a la L-asparaginasa.

Trastornos endocrinos

Son frecuentes las alteraciones en la función endocrina del páncreas y estas se presentan principalmente como anomalías en el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmótica que, generalmente, reaccionan a la administración de insulina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se observó una alteración en los niveles de lípidos en suero y son muy frecuentes los cambios en los valores lipídicos séricos, en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos. Con frecuencia aparece un aumento de la urea en sangre, independiente de la dosis y que casi siempre indica un desajuste metabólico prerrenal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Puede aparecer pirexia tras la inyección, lo que normalmente remite de manera espontánea.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico

Se han detectado anticuerpos específicos frente a pegaspargasa; de manera poco frecuente, dichos anticuerpos iban asociados a reacciones de hipersensibilidad. También se registraron anticuerpos neutralizantes con capacidad de reducir la eficacia clínica.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar, que incluyen anafilaxia potencialmente mortal, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Trastornos hepatobiliares

Es frecuente la alteración de los parámetros hepáticos. Se observa un aumento independiente de la dosis en los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina sérica. Con mucha frecuencia puede aparecer esteatosis hepática. Se han notificado casos raros de colestasis, ictericia, necrosis hepatocítica e insuficiencia hepática con desenlace mortal. La alteración de la síntesis proteica puede derivar en un descenso de las proteínas séricas. En la mayoría de los pacientes se produce un descenso independiente de la dosis en la albúmina sérica durante el tratamiento.

El tipo de reacciones adversas de Oncaspar es similar al de la L-asparaginasa no pegilada (por ejemplo, la asparaginasa natural de *E. coli*).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

El descenso de las proteínas séricas provocado por la pegaspargasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que se unen a proteínas.

Además, al inhibir la síntesis proteica y la división celular, la pegaspargasa puede afectar al mecanismo de acción de otras sustancias que requieren la división celular para producir su efecto, por ejemplo el metotrexato.

El metotrexato y la citarabina pueden interactuar de manera distinta con Oncaspar: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de la pegaspargasa de manera sinérgica. Si se administran después de la pegaspargasa, el efecto de esta puede debilitarse de manera antagónica.

La pegaspargasa puede interferir en el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos debido a sus efectos en la síntesis proteica y la función hepática, así como a su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos que interactúan con las enzimas CYP.

El uso de Oncaspar puede producir fluctuación en los factores de coagulación. Esto puede favorecer una tendencia a la hemorragia y/o la trombosis. Por tanto, se debe proceder con cautela a la hora de administrar de manera conjunta anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esteroideos, o cuando se administra un régimen de quimioterapia concomitante que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides.

Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y pegaspargasa de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]).

El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de la pegaspargasa. La administración de Oncaspar antes de vincristina puede aumentar la neurotoxicidad de vincristina. Por tanto, vincristina se debe administrar al menos 12 horas antes de la administración de Oncaspar a fin de disminuir la toxicidad.

No se puede descartar que exista una interacción indirecta entre la pegaspargasa y los anticonceptivos orales, ya que la hepatotoxicidad de la pegaspargasa puede perjudicar el aclaramiento hepático de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Oncaspar con anticonceptivos orales. En mujeres en edad fértil se debe utilizar otro método que no sea un anticonceptivo oral.

La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos puede elevar el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora de la pegaspargasa, la presencia de la enfermedad subyacente y la quimioterapia combinada. Por consiguiente, se debe dejar un intervalo no inferior a 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.

Vía de administración: Vía intravenosa o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Oncaspar debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Solamente se debe administrar en un entorno hospitalario donde se disponga del equipo de reanimación cardiopulmonar adecuado. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo y cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran reacciones adversas durante el periodo de administración.

Posología

Oncaspar se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos.

Pacientes pediátricos y adultos ≤ 21 años de edad

La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar) / m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar) / kg de peso cada 14 días.

Adultos > 21 años de edad

A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/ m^2 de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar) / m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Forma de administración

Oncaspar se puede administrar mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV).

Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml en adultos. Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección.

La perfusión de Oncaspar normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 %.

La solución diluida se puede administrar junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml, bien de glucosa al 5 %. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar.

Condición de venta: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión 11-2020 allegado mediante radicado No. 20211070231
- Información para prescribir versión 11-2020 allegado mediante radicado No. 20211070231

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 dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.3. Nueva concentración

3.3.3.1 SKYRIZI® 150 mg/mL

Expediente : 20193278
Radicado : 20201222959 / 20211065432 / 20211077242
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 150mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos que no hayan tenido respuesta adecuada a tratamiento con medicamentos no biológicos modificadores de la enfermedad

Risankizumab, está indicado para el tratamiento de adultos con Artritis psoriásica activa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Si bien con risankizumab no se han descrito casos de enfermedades neoplásicas o de leucoencefalopatía posterior reversible, si se han descrito con el uso de otros medicamentos con un mecanismo de acción similar.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de productos medicinales biológicos, debe registrarse claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o historial de infección recurrente, los riesgos y beneficios deben considerarse antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si aparecen signos o síntomas de una infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla ese tipo de infección o no está respondiendo a la terapia estándar para la infección, se debe supervisar cuidadosamente al paciente y SKYRIZI no se debe administrar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

En todos los estudios clínicos de psoriasis en fase III, de los 72 individuos con tuberculosis (TB) latente que se trataron simultáneamente con SKYRIZI y profilaxis adecuada de TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante un seguimiento promedio de 61 semanas en risankizumab. En pacientes con TB latente, considere la terapia anti-TB antes de iniciar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

De los 31 sujetos del estudio IMMSTANCE con tuberculosis latente (TB) que no recibieron profilaxis durante el estudio, ninguno desarrolló TB activa durante un promedio de seguimiento de 55 semanas en risankizumab.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar completar todas las inmunizaciones adecuadas según las guías de inmunización actuales. SKYRIZI no se debe utilizar en pacientes que reciben simultáneamente vacunas virales o bacterianas vivas (atenuadas). No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas ni inactivas.

En 270 pacientes que cambiaron de adalimumab a SKYRIZI sin un periodo de reposo farmacológico, el perfil de seguridad fue similar al de los pacientes que iniciaron tratamiento con SKYRIZI después del reposo farmacológico de cualquier terapia sistémica anterior.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Un total de 2234 sujetos recibieron SKYRIZI en estudios de desarrollo clínico para psoriasis en placas, que representaban 2167 pacientes-año de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis recibieron tratamiento con SKYRIZI durante por lo menos un año.

Los datos de los estudios controlados con placebo y con comparador activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI por hasta 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con SKYRIZI de 150 mg. Ocurrieron eventos adversos serios en el 2.4% de los sujetos en el grupo con SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con el 4.0% en el grupo placebo (17.4 eventos por cada 100 pacientes-año), el 5.0% en el grupo con ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 pacientes-año) y 3.0% en el grupo con adalimumab (14.7 eventos por cada 100 pacientes-año).

Las reacciones adversas de SKYRIZI a partir de estudios clínicos (tabla 1) se enuncian según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); poco frecuente ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy poco frecuente ($< 1/10000$).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a
	Frecuente	Tiñas ^b
	Infrecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza ^c
Trastornos generales y afecciones del sitio de inyección	Frecuente	Fatiga ^d Reacciones en el sitio de inyección ^e

^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o inespecífica), sinusitis (incluye aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluye viral), amigdalitis
^b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de la mano, onicomycosis
^c Incluye: dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza sinusal
^d Incluye: fatiga, astenia
^e Incluye: moretones en el sitio de inyección, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reacción adversa que ocurrió en $< 1\%$ pero $> 0.1\%$ de los sujetos en el grupo con SKYRIZI y a una tasa mayor que en el grupo con placebo hasta la semana 16 fue foliculitis.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, ocurrieron infecciones en un 22.1 % del grupo con SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con 14.7% del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 pacientes-año), 20.9% del grupo con ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 pacientes-año) y 24.3% del grupo con adalimumab (104.2 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de los casos fue de severidad no sería o leve a moderada y no condujeron a la interrupción de SKYRIZI.

Durante todo el programa de psoriasis, incluida la exposición a largo plazo a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 pacientes-año) fue similar a la observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad a largo plazo

Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52, las tasas ajustadas de exposición de eventos adversos serios por cada 100 pacientes-año fue de 9.4 para sujetos tratados con SKYRIZI y 10.9 para aquellos tratados con ustekinumab. Para aquellos sujetos expuestos a un máximo de 77 semanas de SKYRIZI, no se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

Inmunogenicidad

Al igual que con cualquier proteína terapéutica, existe el potencial de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluso el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores que incluyen la metodología del ensayo, manipulación de la muestra, oportunidad de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos para risankizumab con respecto a la incidencia de anticuerpos para otros producto puede ser confusa.

Para los sujetos tratados con SKYRIZI con la dosis clínica recomendada por hasta 52 semanas en ensayos clínicos sobre psoriasis, anticuerpos antimedicamento surgidos durante el tratamiento y anticuerpos neutralizantes se detectaron en un 24 % (263/1079) y un 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

os anticuerpos para risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron a cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

Interacciones:

No se espera que SKYRIZI experimente metabolismo por parte de enzimas hepáticas o eliminación renal. No se esperan interacciones medicamentosas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras demedicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de interacción medicamentosa en sujetos con psoriasis en placas y análisis farmacocinéticos poblacionales, risankizumab no causaría ni sufriría el impacto de interacciones medicamentosas.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administran simultáneamente risankizumab y sustratos del citocromo P450

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Posología recomendada

La dosis recomendada es 150 mg administrada mediante inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas a partir de entonces.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, adminístrela tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la dosificación en el momento programado habitual.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis.

Disfunción renal o hepática

No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. Por lo general, se espera que estas condiciones no tengan un impacto significativo en la farmacocinética de anticuerpos monoclonales y no se considera necesario ningún ajuste de la dosis.

Condición de venta: venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CCDS 05180920; septiembre 2020, allegado mediante radicado No. 20201222959
- Información para prescribir Versión CCDS 05180920; septiembre 2020, allegado mediante radicado No. 20201222959

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para la solicitud de risankizumab para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa, el interesado debe allegar resultados con mayor tiempo de seguimiento, dado que se trata de una enfermedad de carácter crónico y los resultados presentados de eficacia, seguridad y calidad de vida en los estudios M15-998 y M16-011 tienen sólo un tiempo de seguimiento hasta 24 semanas, lo que no permite hacer una evaluación sobre el balance riesgo-beneficio a largo plazo.

Así mismo, la Sala observa que la indicación propuesta no se ajusta a las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos a los cuales va dirigido el medicamento o tratamiento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. DIPHERELINE® 3.75 MG

Expediente : 19931457
Radicado : 20211056285
Fecha : 24/03/2021
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene Triptorelina Acetato equivalente a 3,75 mg de Triptorelina Base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento del cancer de prostata, endometriosis y mioma uterino. Pubertad precoz.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Obstruccion uretral y metastasis espinal.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 2 allegado mediante radicado No. 20211056285
- Información para Prescribir versión 2 allegado mediante radicado No. 20211056285

Nuevas indicaciones:

Tratamiento del cáncer de próstata, endometriosis y mioma uterino. Pubertad precoz. Cáncer de mama, como coadyuvante en el tratamiento en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa, cáncer de mama de etapa temprana, con respuesta endocrina en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se confirman como pre menopáusicas después de haber terminado la quimioterapia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Una inyección cada 4 semanas

Cáncer de mama

La dosis recomendada de DIPHERELINE 3,75 mg es una inyección en el músculo cada 4 semanas (28 días). El tratamiento puede durar hasta 5 años.

DIPHERELINE 3,75 mg se usa de forma conjunta con un medicamento llamado “tamoxifeno” o un “inhibidor de la aromatasa” como “exemestane”. Si necesita tomar un “inhibidor de aromatasa”, tendrá tratamiento con DIPHERELINE 3,75 mg por al menos 6 a

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8 semanas antes de comenzar a tomarlo. Recibirá al menos 2 inyecciones de DIPHERELINE 3,75 mg (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones) antes de que comience a tomarlos.

En niños

La dosis se ajusta de acuerdo con el peso corporal.

Los niños bajo 20 Kg. de peso: Media dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administre la mitad del volumen de la suspensión reconstituida.

Niños entre 20 Kg y 30 Kg. de peso: Dos tercios de dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administre dos tercios del volumen de la suspensión reconstituida.

Niños sobre 30 Kg de peso: una dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días). Si tiene la impresión de que el efecto de DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable (I.M.), forma de liberación prolongada durante 28 días es demasiado fuerte o débil, hable con su médico o farmacéutico.

Método y vía de administración

Vía intramuscular.

El polvo debe ser reconstituido con la solución provista, inmediatamente antes de la inyección.

La suspensión obtenida no debe ser mezclada con otros medicamentos.

N.B.: La inyección debe prepararse cumpliendo estrictamente las instrucciones que se dan a continuación. Cualquier inyección incompleta que resulte en una pérdida de volumen mayor que el volumen generalmente remanente en el instrumento de inyección debe ser reportado.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe adaptarse a cada caso individual. Siga la prescripción de su médico.

Si está usando DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente de suspensión para inyección (I.M.) de liberación prolongada durante 28 días debe: Avisar inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si se le olvida tomar DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente de suspensión para inyección (I.M.) de liberación prolongada durante 28 días: Pregunte a su médico.

No tome una doble dosis para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de usar DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente de suspensión para inyección (I.M.) de liberación prolongada durante 28 días.

Cáncer de mama.

No suspenda su tratamiento con DIPHERELINE 3,75 mg sin hablar con su médico primero. Esto es especialmente importante si está usando DIPHERELINE 3,75 mg con un inhibidor de la aromatasa, debido a que suspender el tratamiento puede causar un aumento en los niveles de estrógeno. Su médico va a monitorear sus niveles de estrógeno durante el tratamiento con DIPHERELINE 3,75 mg

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si deja de usar DIPHERELINE 3,75 mg, también debe suspender el tratamiento con el inhibidor de aromataasa dentro de 1 mes de suspender el tratamiento.

Efectos cuando el tratamiento con DIPHERELINE. 3,75 mg se suspende.
En mujeres, recuperación de la actividad ovárica (posibilidad de ovulación, menstruación).

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Nuevas indicaciones:

Tratamiento del cáncer de próstata, endometriosis y mioma uterino. Pubertad precoz. Cáncer de mama, como coadyuvante en el tratamiento en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromataasa, cáncer de mama de etapa temprana, con respuesta endocrina en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se confirman como pre menopaúsicas después de haber terminado la quimioterapia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Una inyección cada 4 semanas

Cáncer de mama

La dosis recomendada de DIPHERELINE 3,75 mg es una inyección en el músculo cada 4 semanas (28 días). El tratamiento puede durar hasta 5 años.

DIPHERELINE 3,75 mg se usa de forma conjunta con un medicamento llamado “tamoxifeno” o un “inhibidor de la aromataasa” como “exemestane”. Si necesita tomar un “inhibidor de aromataasa”, tendrá tratamiento con DIPHERELINE 3,75 mg por al menos 6 a 8 semanas antes de comenzar a tomarlo. Recibirá al menos 2 inyecciones de DIPHERELINE 3,75 mg (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones) antes de que comience a tomarlos.

En niños

La dosis se ajusta de acuerdo con el peso corporal.

Los niños bajo 20 Kg. de peso: Media dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administre la mitad del volumen de la suspensión reconstituida.

Niños entre 20 Kg y 30 Kg. de peso: Dos tercios de dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administre dos tercios del volumen de la suspensión reconstituida.

Niños sobre 30 Kg de peso: una dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días).

Si tiene la impresión de que el efecto de DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable (I.M.), forma de liberación prolongada durante 28 días es demasiado fuerte o débil, hable con su médico o farmacéutico.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Método y vía de administración

Vía intramuscular.

El polvo debe ser reconstituido con la solución provista, inmediatamente antes de la inyección.

La suspensión obtenida no debe ser mezclada con otros medicamentos.

N.B.: La inyección debe prepararse cumpliendo estrictamente las instrucciones que se dan a continuación. Cualquier inyección incompleta que resulte en una pérdida de volumen mayor que el volumen generalmente remanente en el instrumento de inyección debe ser reportado.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe adaptarse a cada caso individual.
Siga la prescripción de su médico.

Si está usando DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente de suspensión para inyección (I.M.) de liberación prolongada durante 28 días debe: Avisar inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si se le olvida tomar DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente de suspensión para inyección (I.M.) de liberación prolongada durante 28 días: Pregunte a su médico.

No tome una doble dosis para compensar las dosis olvidadas.
Si deja de usar DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente de suspensión para inyección (I.M.) de liberación prolongada durante 28 días.

Cáncer de mama.

No suspenda su tratamiento con DIPHERELINE 3,75 mg sin hablar con su médico primero. Esto es especialmente importante si está usando DIPHERELINE 3,75 mg con un inhibidor de la aromatasa, debido a que suspender el tratamiento puede causar un aumento en los niveles de estrógeno. Su médico va a monitorear sus niveles de estrógeno durante el tratamiento con DIPHERELINE 3,75 mg

Si deja de usar DIPHERELINE 3,75 mg, también debe suspender el tratamiento con el inhibidor de aromatasa dentro de 1 mes de suspender el tratamiento.

Efectos cuando el tratamiento con DIPHERELINE. 3,75 mg se suspende.
En mujeres, recuperación de la actividad ovárica (posibilidad de ovulación, menstruación).

En cuanto al inserto e información para prescribir, debe retirar todo lo relacionado con la indicación en fertilidad femenina: “Para el tratamiento de algunas infertilidades femeninas. Este medicamento generalmente se combina con otras hormonas (llamadas gonadotrofinas) cuando se usan para procedimientos de fertilización in vitro (I.V.F.E.T).”

3.4.1.2. CIPRO ® 100 SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 40500
Radicado : 20211059264
Fecha : 26/03/2021

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada frasco de 50 ml contiene 100 mg de Ciprofloxacino

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inseto basado en CCDS 20 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211059264
- Información para Prescribir basado en CCDS 20 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211059264

Nuevas indicaciones

Infecciones del tracto respiratorio inferior

Infecciones del tracto respiratorio superior (Exacerbaciones agudas de sinusitis crónica, Otitis media purulenta crónica, Otitis externa maligna)

Infecciones del tracto urinario (Pielonefritis complicada y no complicada, Prostatitis bacteriana)

Infecciones del tracto genital (Epididimitis alta de orquídeas e infecciones ginecológicas, incluidas infecciones causadas por cepas susceptibles de Neisseria gonorrhoeae)

Infecciones gastrointestinales e intraabdominales (Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluido Shigella spp. que no sea Shigella dysenteriae tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea severa de los viajeros, Diarrea causada por Shigella dysenteriae tipo 1, Diarrea causada por Vibrio cholerae, Fiebre tifoidea, Infecciones intraabdominales debido a bacterias Gram negativas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones de la piel y tejidos blandos

Infecciones de huesos y articulaciones

Tratamiento de infecciones o profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos. La ciprofloxacina debe administrarse conjuntamente con los agentes antibacterianos apropiados de acuerdo con la guía oficial.

La profilaxis posterior a la exposición con ántrax por inhalación y el tratamiento curativo para las personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

Población pediátrica

Fibrosis quística

Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis

Tratamiento curativo posterior a la exposición al ántrax por inhalación para personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

Otras infecciones severas.

Nueva dosificación / grupo etario

Método de administración

Para uso intravenoso.

Cipro solución para infusión debe ser administrada por infusión intravenosa durante un período de 60 minutos. La infusión lenta en una vena grande reducirá al mínimo la molestia del paciente y el riesgo de irritación venosa. La solución para infusión puede ser infundida ya sea directamente o luego de mezclarla con otras soluciones para infusión compatibles. A menos que se haya confirmado su compatibilidad con otras soluciones para infusión/medicamentos, la solución para infusión debe ser siempre administrada en forma separada. Los signos visuales de incompatibilidad son, p. ej., precipitación, enturbiamiento y decoloración.

La incompatibilidad aparece con todas las soluciones para infusión/medicamentos que son física o químicamente inestables al pH de la solución (p. ej. penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de Cipro soluciones para infusión: 3.9 - 4.5).

Solamente deben utilizarse soluciones transparentes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica.

Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento

Adultos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea
- hasta 7 días para infecciones renales, de las vías urinarias y de la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

- Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o de pielonefritis causadas por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en adultos

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para Cipro solución para infusión
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones de las vías urinarias	Agudas, no complicadas	2 x 200 mg a 2 x 400 mg
	Complicadas	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones genitales	Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Diarrea		2 x 400 mg
Otras infecciones (consulte las indicaciones)		2 x 400 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales, sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	3 x 400 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
	Septicemia	
	Peritonitis	

Niños y adolescentes

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mg, para Cipro intravenoso
Infecciones en casos de fibrosis quística	3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	3 x 6 mg/kg de peso corporal hasta 3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consulte la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de Creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina Sérica [mg/100 mL]	Dosis diaria total de ciprofloxacino intravenoso
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 800 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máximo 400 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- Adición de Cipro solución para infusión al dialisato (intraperitoneal):
50 mg ciprofloxacino/litro de dialisato administrado 4 veces por día cada 6 horas

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Nuevas precauciones o advertencias

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas

Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Cipro en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Cipro no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones del aparato genital

Las infecciones del aparato genital pueden ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del Cipro en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Cipro.

Miastenia gravis

Cipro debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso Cipro, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y con trasplantes de órganos sólidos

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se consultará a un médico y se suspenderá el tratamiento antibiótico. Se procurará mantener

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la extremidad afectada en reposo y evitar el ejercicio físico inadecuado (de lo contrario, puede aumentar el riesgo de rotura tendinosa). Cipro debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo.

En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro.

Reacciones psiquiátricas

Es posible que aparezcan reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y a conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que provocaron parestesias, hipoestесias, disestесias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglucemia como la hiperglicemia con Cipro. En pacientes tratados con

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cipro, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (p. ej. sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos.

Reacción en el lugar de la inyección

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección intravenosa con la administración intravenosa de Cipro. Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de infusión es de 30 minutos o menos y pueden aparecer como reacciones locales de la piel que se resuelven rápidamente una vez que se complete la infusión. La administración intravenosa subsiguiente no está contraindicada a menos que las reacciones recurran o empeoren.

Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Cipro.

Nuevas interacciones

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

La administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la C_{máx} de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{máx}$ y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La $C_{máx}$ y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Ciprofloxacina para uso intravenosa es un medicamento de segunda línea en infecciones de:

- Adultos

-Tracto respiratorio inferior

-Tracto respiratorio superior (exacerbaciones agudas de sinusitis crónica, otitis media purulenta crónica, otitis externa maligna)

-Tracto urinario (Pielonefritis complicada y no complicada, Prostatitis bacteriana)

-Tracto genital (epididimitis alta, orquitis e infecciones ginecológicas, incluidas infecciones causadas por cepas susceptibles de *Neisseria gonorrhoeae*)

-Gastrointestinales e intraabdominales (diarrea causada por patógenos bacterianos, incluido *Shigella* spp. y tratamiento empírico de la diarrea severa de los viajeros, diarrea causada por *Vibrio cholerae*, fiebre tifoidea, infecciones intraabdominales debido a bacterias Gram negativas).

-Piel y tejidos blandos

-Huesos y articulaciones

-Tratamiento de infecciones o profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos. La ciprofloxacina debe administrarse conjuntamente con los agentes antibacterianos apropiados de acuerdo con la guía oficial.

-La profilaxis posterior a la exposición con ántrax por inhalación y el tratamiento curativo para las personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

- Población pediátrica

-Fibrosis quística

-Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis

-Tratamiento curativo posterior a la exposición al ántrax por inhalación para personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

-Otras infecciones severas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Método de administración

Para uso intravenoso.

Cipro solución para infusión debe ser administrada por infusión intravenosa durante un período de 60 minutos. La infusión lenta en una vena grande reducirá al mínimo la molestia del paciente y el riesgo de irritación venosa. La solución para infusión puede ser infundida ya sea directamente o luego de mezclarla con otras soluciones para infusión compatibles.

A menos que se haya confirmado su compatibilidad con otras soluciones para infusión/medicamentos, la solución para infusión debe ser siempre administrada en forma separada. Los signos visuales de incompatibilidad son, p. ej., precipitación, enturbiamiento y decoloración.

La incompatibilidad aparece con todas las soluciones para infusión/medicamentos que son física o químicamente inestables al pH de la solución (p. ej. penicilinas,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de Cipro soluciones para infusión: 3.9 - 4.5).

Solamente deben utilizarse soluciones transparentes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica.

Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento

Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea
- hasta 7 días para infecciones renales, de las vías urinarias y de la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

• Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

• Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o de pielonefritis causadas por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en adultos



Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para Cipro solución para infusión
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones de las vías urinarias	Agudas, no complicadas	2 x 200 mg a 2 x 400 mg
	Complicadas	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones genitales	Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Diarrea		2 x 400 mg
Otras infecciones (consulte las indicaciones)		2 x 400 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales, sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	3 x 400 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
	Septicemia	
	Peritonitis	

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mg, para Cipro intravenoso
Infecciones en casos de fibrosis quística	3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	3 x 6 mg/kg de peso corporal hasta 3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consulte la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depuración de Creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina Sérica [mg/100 mL]	Dosis diaria total de ciprofloxacino intravenoso
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 800 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máximo 400 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- Adición de Cipro solución para infusión al dialisato (intraperitoneal):
50 mg ciprofloxacino/litro de dialisato administrado 4 veces por día cada 6 horas
- Pacientes con insuficiencia hepática
En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Nuevas precauciones o advertencias:

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas

Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Cipro en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Acta No. 12 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Cipro no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones del aparato genital

Las infecciones del aparato genital pueden ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del Cipro en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Cipro.

Miastenia gravis

Cipro debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso Cipro, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y con trasplantes de órganos sólidos

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se consultará a un médico y se suspenderá el tratamiento antibiótico. Se procurará mantener la extremidad afectada en reposo y evitar el ejercicio físico inadecuado (de lo contrario, puede aumentar el riesgo de rotura tendinosa). Cipro debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo.

En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones psiquiátricas

Es posible que aparezcan reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y a conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que provocaron parestesias, hipoestusias, disestusias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con Cipro. En pacientes tratados con Cipro, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (p. ej. sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos.

Reacción en el lugar de la inyección

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección intravenosa con la administración intravenosa de Cipro. Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de infusión es de 30 minutos o menos y pueden aparecer como reacciones locales de la piel que se resuelven rápidamente una vez que se complete la infusión. La administración intravenosa subsiguiente no está contraindicada a menos que las reacciones recurran o empeoren.

Interacción con los análisis

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Cipro.

Embarazo

Los datos, que están disponibles a partir del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas, no indican malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Los estudios con animales no indican toxicidad reproductiva. Sobre la base de estudios con animales, no puede descartarse que el medicamento podría dañar el cartílago articular del organismo inmaduro de un feto, por lo tanto, no se recomienda el uso de Ciprofloxacina durante el embarazo.

En estudios con animales no se ha detectado ningún indicio de efectos teratogénicos (malformaciones).

Lactancia

El ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de daño articular, no se recomienda el uso de Ciprofloxacino durante la lactancia.

Aneurisma aórtico y disección

Los estudios epidemiológicos informan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección después de la ingesta de fluoroquinolonas, particularmente en la población de edad avanzada.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de enfermedad por aneurisma, o en pacientes afectados con aneurisma aórtico preexistente y / o disección aórtica, o en presencia de otros factores o condiciones de riesgo que predisponen a aneurisma aórtico y disección (p. ej., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

En caso de dolor abdominal, de pecho o de espalda repentino, se debe recomendar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un departamento de emergencias.

Nuevas interacciones:

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

La administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la C_{máx} de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la C_{máx} y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La C_{máx} y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.3. CIPRO ® XR 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROGRAMADA

Expediente : 19940812
Radicado : 20211059723
Fecha : 29/03/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación programada contiene 1000 mg de Ciprofloxacino

Forma farmacéutica: Tableta de liberación programada

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado en infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive la pielonefritis aguda no complicada.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

Precauciones y advertencias: los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gravis. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto basado en CCDS 10 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211059723
- Información para Prescribir basado en CCDS 10 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211059723

Nuevas indicaciones

Infecciones complicadas de las vías urinarias incluyendo pielonefritis agudas no complicadas

- Diarrea bacteriana causadas por organismos susceptibles al ciprofloxacino. Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Nueva dosificación / grupo etario

Método de administración

Para uso oral.

Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido. Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada no deben ingerirse rotos, divididos o masticados.

Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada pueden tomarse independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada no deben tomarse junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino.

Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento:

- 7 - 14 días para tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada de 1000 mg en infecciones agudas complicadas de las vías urinarias incluyendo la pielonefritis aguda no complicada
- Hasta 7 días para tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada de 1000 mg en diarrea bacteriana

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada

En infecciones complicadas de las vías urinarias o en pielonefritis agudas no complicadas:

1 x 1000 mg una vez al día

En diarrea bacteriana:

1 x 1000 mg una vez al día

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se deberá tomar en cualquier momento pero no después de 8 horas antes de la próxima dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no deberá tomarse y el tratamiento debe continuarse tal como fue prescrito con la próxima dosis programada. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

La seguridad y efectividad de las tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada en pacientes pediátricos y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas (consulte 4.2.4.3 pacientes con insuficiencia renal y hepática).

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de su enfermedad y de su depuración de creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Pacientes con insuficiencia renal

Tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada 1000 mg

• Para los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, no se requiere ningún ajuste de dosis.

• Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada. El uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada en los días de diálisis, después de la sesión de diálisis. El uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- La dosis diaria máxima debería ser una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada.

Pacientes con insuficiencia hepática

- En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- Para los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, no se requiere ningún ajuste de dosis.
- Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada. El uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con una concentración de creatinina sérica igual o superior a 2.0 mg/100 mL) deben recibir tabletas recubiertas de Cipro® de 500 mg de liberación programada por día y no deben recibir tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada.

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el uso de ciprofloxacino (tabletas diferentes a la formulación de liberación programada, suspensión y solución para infusión) en pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. El uso de tabletas recubiertas de liberación programada de Cipro® de 1000 mg no se recomienda en pacientes menores de 18 años

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro®. En el caso de que se presente algún signo o síntoma de enfermedad hepática (tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación), el tratamiento debe interrumpirse.

Puede haber un aumento pasajero de las transaminasas, fosfatasa alcalina, o ictericia colestática, especialmente en pacientes con daño hepático anterior, cuando son tratados con Cipro®

Miastenia gravis

Cipro® debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia grave, debido a que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

En ocasiones, puede ocurrir tendinitis y ruptura de tendón (principalmente el tendón de Aquiles), bilateral en algunos casos, con Cipro®, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos que ocurren hasta algunos meses después de completar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede incrementar en pacientes de edad avanzada, durante actividad física extenuante, en pacientes tratados de manera concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Ante cualquier signo de tendinitis (ej. hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada deberá mantenerse en reposo, se deberá evitar

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cualquier ejercicio físico inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá interrumpir el tratamiento antibiótico. Cipro® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos de tendón relacionados al tratamiento con fluoroquinolona.

Convulsiones

Así como otras quinolonas, se sabe que Cipro® puede desencadenar convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones. En pacientes epilépticos que han padecido de trastornos previos al sistema nervioso central (SNC) (ej. disminución del umbral de convulsión, antecedentes previos de convulsiones, disminución en el flujo sanguíneo cerebral, estructura cerebral alterada o apoplejía), Cipro® debe utilizarse únicamente cuando los beneficios del tratamiento superan los riesgos, dado que estos pacientes se ponen en riesgo debido a posibles efectos no deseados en el SNC. Se han reportado casos de estado epiléptico. Si se presenta alguna convulsión, se deberá interrumpir la administración de Cipro®.

Reacciones psiquiátricas

Se pueden presentar reacciones psiquiátricas después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo Cipro®. En algunos casos, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a pensamientos/ideas suicidas y conductas de auto lesión, tales como intentos de suicidio o suicidios exitosos. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se deberá interrumpir la administración de Cipro® e instituirse las medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

Se han reportado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que resulta en parestesias, hipostesias, disestesias o debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluyendo Cipro®. Se debe indicar a los pacientes que reciben Cipro® que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si se desarrollan síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, cosquilleo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, y duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina), agomelatina. El incremento en las concentraciones de plasma asociado con efectos adversos puede deberse a la inhibición de su eliminación metabólica por medio de ciprofloxacino

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con Cipro®. En pacientes tratados con Cipro®, la disglucemia ocurrió principalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían un tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (ej.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda la monitorización cuidadosa de la glucosa en la sangre.

Interacción con los análisis

La concentración in vitro de ciprofloxacino puede interferir con la prueba de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* mediante la supresión del crecimiento micobacteriano, causando resultados falsos negativos en muestras de pacientes que actualmente consumen Cipro®.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Cipro® se resumen en la tabla a continuación. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$),
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
- muy infrecuentes ($< 1/10,000$).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran como “desconocidas”.

Tabla 1: Tabla de RAM



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente con posible desenlace mortal)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente mortal) Mielodepresión (potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción similar a la enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiperglicemia Hipoglicemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/ agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría potencialmente culminar en conductas de autolesión, tales como ideas/pensamientos suicidas, intento de suicidio o suicidio consumado), Alucinaciones	Reacciones psicóticas (que potencialmente podrían culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado)	

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipostesia Temblores Convulsiones (incluyendo estado epiléptico) Vértigo	Migraña Alteraciones de la coordinación Trastornos del olfato Hiperestesia Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral)	Neuropatía periférica y polineuropatía
Trastornos oculares			Alteraciones visuales	Distorsiones visuales de los colores	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Hipoacusia	Deterioro auditivo	
Trastornos cardiacos			Taquicardia		Prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, torsades de pointes*
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Disnea (incluye el trastorno asmático)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreatitis	

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Formación de ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura tendinosa (predominante mente del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia grave	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Dolor inespecífico Sensación de malestar Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Aumento del índice internacional normalizado (INR) (en pacientes tratados con antagonistas de vitamina K)

* Estos eventos fueron reportados durante el período posterior a la comercialización y se observaron predominantemente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT.

En casos aislados, algunas reacciones medicamentosas adversas serias pueden ser duraderas (>30 días) e incapacitantes; tales como tendinitis, ruptura de tendón, trastornos músculo-esqueléticos y otras reacciones que afectan el sistema nervioso, incluyendo trastornos psiquiátricos y alteración de los sentidos.

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes que reciben el tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):

Frecuentes	Vómitos, Aumento pasajero de las transaminasas, Erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	Pancitopenia, mielodepresión, choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de los términos de las RAM se basa en la versión 14.0 del MedDRA (excepto “Superinfecciones micóticas” y “Dolor inespecífico”).>

Nuevas interacciones

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Cipro® y de medicamentos que contienen cationes multivalentes y suplementos minerales (p. ej. calcio, magnesio, aluminio, hierro), fármacos quelantes de fosfatos poliméricos (p. ej. sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antiácidos y medicamentos altamente amortiguados (p. ej. tabletas de didanosina), que contienen magnesio, aluminio, o calcio reducen la absorción del ciprofloxacino. Por lo tanto, Cipro® deberá ser administrado bien 1 a 2 horas antes, o por lo menos 4 horas después de estas preparaciones.

La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H₂.

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y Cipro®, ya que esto puede disminuir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción de manera significativa.

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

Metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y de medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de C_{máx} y ABC de ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la C_{máx}: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

Su administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la C_{máx} de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{máx}$ y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La $C_{máx}$ y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora observa que para esta forma de presentación (XR), el interesado está incluyendo indicaciones no aceptadas (diarrea bacteriana causadas por organismos susceptibles al ciprofloxacino.), razón por la cual debe allegar información clínica que la sustente.

Adicionalmente, la Sala considera que debe incluir en advertencias y precauciones la siguiente información:

Embarazo

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos, que están disponibles a partir del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas, no indican malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Los estudios con animales no indican toxicidad reproductiva. Sobre la base de estudios con animales, no puede descartarse que el medicamento podría dañar el cartílago articular del organismo inmaduro de un feto, por lo tanto, no se recomienda el uso de Ciprofloxacina durante el embarazo.

En estudios con animales no se ha detectado ningún indicio de efectos teratogénicos (malformaciones).

Lactancia

El ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de daño articular, no se recomienda el uso de Ciprofloxacino durante la lactancia.

Aneurisma aórtico y disección

Los estudios epidemiológicos informan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección después de la ingesta de fluoroquinolonas, particularmente en la población de edad avanzada.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de enfermedad por aneurisma, o en pacientes afectados con aneurisma aórtico preexistente y / o disección aórtica, o en presencia de otros factores o condiciones de riesgo que predisponen a aneurisma aórtico y disección (p. ej., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

En caso de dolor abdominal, de pecho o de espalda repentino, se debe recomendar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un departamento de emergencias.

3.4.1.4. CIPRO® 400 SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 55598
Radicado : 20211059795
Fecha : 29/03/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada vial de 200 ml contiene 400 mg de Ciprofloxacino

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al ciprofloxacino, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución a pacientes contrastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto basado en CCDS 20 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211059795
- Información para Prescribir basado en CCDS 20 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211059795

Nuevas indicaciones

Infecciones del tracto respiratorio inferior

Infecciones del tracto respiratorio superior (Exacerbaciones agudas de sinusitis crónica, Otitis media purulenta crónica, Otitis externa maligna)

Infecciones del tracto urinario (Pielonefritis complicada y no complicada, Prostatitis bacteriana)

Infecciones del tracto genital (Epididimitis alta de orquídeas e infecciones ginecológicas, incluidas infecciones causadas por cepas susceptibles de Neisseria gonorrhoeae)

Infecciones gastrointestinales e intraabdominales (Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluido Shigella spp. que no sea Shigella dysenteriae tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea severa de los viajeros, Diarrea causada por Shigella dysenteria tipo 1, Diarrea causada por Vibrio cholerae, Fiebre tifoidea, Infecciones intraabdominales debido a bacterias Gram negativas.

Infecciones de la piel y tejidos blandos

Infecciones de huesos y articulaciones

Tratamiento de infecciones o profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos. La ciprofloxacina debe administrarse conjuntamente con los agentes antibacterianos apropiados de acuerdo con la guía oficial.

La profilaxis posterior a la exposición con ántrax por inhalación y el tratamiento curativo para las personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

Población pediátrica

Fibrosis quística

Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento curativo posterior a la exposición al ántrax por inhalación para personas que requieren tratamiento parenteral La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada

Otras infecciones severas.

Nueva dosificación / grupo etario

Método de administración

Para uso intravenoso.

Cipro solución para infusión debe ser administrada por infusión intravenosa durante un período de 60 minutos. La infusión lenta en una vena grande reducirá al mínimo la molestia del paciente y el riesgo de irritación venosa. La solución para infusión puede ser infundida ya sea directamente o luego de mezclarla con otras soluciones para infusión compatibles.

A menos que se haya confirmado su compatibilidad con otras soluciones para infusión/medicamentos, la solución para infusión debe ser siempre administrada en forma separada. Los signos visuales de incompatibilidad son, p. ej., precipitación, enturbiamiento y decoloración.

La incompatibilidad aparece con todas las soluciones para infusión/medicamentos que son física o químicamente inestables al pH de la solución (p. ej. penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de Cipro soluciones para infusión: 3.9 - 4.5).

Solamente deben utilizarse soluciones transparentes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica.

Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento

Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea
- hasta 7 días para infecciones renales, de las vías urinarias y de la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

- Fibrosis quística

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o de pielonefritis causadas por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en adultos

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para Cipro solución para infusión
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones de las vías urinarias	Agudas, no complicadas	2 x 200 mg a 2 x 400 mg
	Complicadas	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones genitales	Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Diarrea		2 x 400 mg
Otras infecciones (consulte las indicaciones)		2 x 400 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales, sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	3 x 400 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
	Septicemia	
	Peritonitis	

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mg, para Cipro intravenoso
Infecciones en casos de fibrosis quística	3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	3 x 6 mg/kg de peso corporal hasta 3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consulte la Tabla 2.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de Creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina Sérica [mg/100 mL]	Dosis diaria total de ciprofloxacino intravenoso
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 800 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máximo 400 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.

- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- Adición de Cipro solución para infusión al dialisato (intraperitoneal):

50 mg ciprofloxacino/litro de dialisato administrado 4 veces por día cada 6 horas

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.

- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas

Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Cipro en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Cipro no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones del aparato genital

Las infecciones del aparato genital pueden ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del Cipro en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Cipro.

Miastenia gravis

Cipro debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso Cipro, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y con trasplantes de órganos sólidos. Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se consultará a un médico y se suspenderá el tratamiento antibiótico. Se procurará mantener la extremidad afectada en reposo y evitar el ejercicio físico inadecuado (de lo contrario, puede aumentar el riesgo de rotura tendinosa). Cipro debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo.

En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones psiquiátricas

Es posible que aparezcan reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y a conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que provocaron parestesias, hipoestusias, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con Cipro. En pacientes tratados con Cipro, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (p. ej. sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos.

Reacción en el lugar de la inyección

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección intravenosa con la administración intravenosa de Cipro. Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de infusión es de 30 minutos o menos y pueden aparecer como reacciones locales de la piel que se resuelven rápidamente una vez que se complete la infusión. La administración intravenosa subsiguiente no está contraindicada a menos que las reacciones recurran o empeoren.

Interacción con los análisis

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Cipro.

Nuevas interacciones

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la Cm_{max} de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la Cm_{max} y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La Cmáx y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Ciprofloxacina para uso intravenosa es un medicamento de segunda línea en infecciones de:

- **Adultos**

-Tracto respiratorio inferior

-Tracto respiratorio superior (exacerbaciones agudas de sinusitis crónica, otitis media purulenta crónica, otitis externa maligna)

-Tracto urinario (Pielonefritis complicada y no complicada, Prostatitis bacteriana)

-Tracto genital (epididimitis alta, orquitis e infecciones ginecológicas, incluidas infecciones causadas por cepas susceptibles de Neisseria gonorrhoeae)

-Gastrointestinales e intraabdominales (diarrea causada por patógenos bacterianos, incluido Shigella spp. y tratamiento empírico de la diarrea severa de los viajeros,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diarrea causada por *Vibrio cholerae*, fiebre tifoidea, infecciones intraabdominales debido a bacterias Gram negativas).

-Piel y tejidos blandos

-Huesos y articulaciones

-Tratamiento de infecciones o profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos. La ciprofloxacina debe administrarse conjuntamente con los agentes antibacterianos apropiados de acuerdo con la guía oficial.

-La profilaxis posterior a la exposición con ántrax por inhalación y el tratamiento curativo para las personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

- Población pediátrica

-Fibrosis quística

-Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis

-Tratamiento curativo posterior a la exposición al ántrax por inhalación para personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

-Otras infecciones severas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Método de administración

Para uso intravenoso.

Cipro solución para infusión debe ser administrada por infusión intravenosa durante un período de 60 minutos. La infusión lenta en una vena grande reducirá al mínimo la molestia del paciente y el riesgo de irritación venosa. La solución para infusión puede ser infundida ya sea directamente o luego de mezclarla con otras soluciones para infusión compatibles.

A menos que se haya confirmado su compatibilidad con otras soluciones para infusión/medicamentos, la solución para infusión debe ser siempre administrada en forma separada. Los signos visuales de incompatibilidad son, p. ej., precipitación, enturbiamiento y decoloración.

La incompatibilidad aparece con todas las soluciones para infusión/medicamentos que son física o químicamente inestables al pH de la solución (p. ej. penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de Cipro soluciones para infusión: 3.9 - 4.5).

Solamente deben utilizarse soluciones transparentes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica.

Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea
- hasta 7 días para infecciones renales, de las vías urinarias y de la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia spp.* también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

• Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

• Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o de pielonefritis causadas por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en adultos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para Cipro solución para infusión
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones de las vías urinarias	Agudas, no complicadas	2 x 200 mg a 2 x 400 mg
	Complicadas	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones genitales	Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Diarrea		2 x 400 mg
Otras infecciones (consulte las indicaciones)		2 x 400 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales, sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	3 x 400 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
	Septicemia	
	Peritonitis	

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mg, para Cipro intravenoso
Infecciones en casos de fibrosis quística	3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	3 x 6 mg/kg de peso corporal hasta 3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consulte la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depuración de Creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina Sérica [mg/100 mL]	Dosis diaria total de ciprofloxacino intravenoso
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 800 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máximo 400 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- Adición de Cipro solución para infusión al dialisato (intraperitoneal):
50 mg ciprofloxacino/litro de dialisato administrado 4 veces por día cada 6 horas
- Pacientes con insuficiencia hepática
En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Nuevas precauciones o advertencias:

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas

Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Cipro en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Cipro no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones del aparato genital

Las infecciones del aparato genital pueden ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del Cipro en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Cipro.

Miastenia gravis

Cipro debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso Cipro, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y con trasplantes de órganos sólidos

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se consultará a un médico y se suspenderá el tratamiento antibiótico. Se procurará mantener la extremidad afectada en reposo y evitar el ejercicio físico inadecuado (de lo contrario, puede aumentar el riesgo de rotura tendinosa). Cipro debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo.

En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones psiquiátricas

Es posible que aparezcan reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y a conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que provocaron parestesias, hipoestésias, disestésias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con Cipro. En pacientes tratados con Cipro, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (p. ej. sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos.

Reacción en el lugar de la inyección

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección intravenosa con la administración intravenosa de Cipro. Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de infusión es de 30 minutos o menos y pueden aparecer como reacciones locales de la piel que se resuelven rápidamente una vez que se complete la infusión. La administración intravenosa subsiguiente no está contraindicada a menos que las reacciones recurran o empeoren.

Interacción con los análisis

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Cipro.

Embarazo

Los datos, que están disponibles a partir del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas, no indican malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Los estudios con animales no indican toxicidad reproductiva. Sobre la base de estudios con animales, no puede descartarse que el medicamento podría dañar el cartílago articular del organismo inmaduro de un feto, por lo tanto, no se recomienda el uso de Ciprofloxacina durante el embarazo.

En estudios con animales no se ha detectado ningún indicio de efectos teratogénicos (malformaciones).

Lactancia

El ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de daño articular, no se recomienda el uso de Ciprofloxacino durante la lactancia.

Aneurisma aórtico y disección

Los estudios epidemiológicos informan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección después de la ingesta de fluoroquinolonas, particularmente en la población de edad avanzada.

Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de enfermedad por aneurisma, o en pacientes afectados con aneurisma aórtico preexistente y / o disección aórtica, o en presencia de otros factores o condiciones de riesgo que predisponen a aneurisma aórtico y disección (p. ej., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

En caso de dolor abdominal, de pecho o de espalda repentino, se debe recomendar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un departamento de emergencias.

Nuevas interacciones:

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

La administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la C_{máx} de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la C_{máx} y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La C_{máx} y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.5. CIPRO ® 200 SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 40499
Radicado : 20211059806
Fecha : 29/03/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada frasco de 100 ml contiene 200 mg de Ciprofloxacino

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Inserto basado en CCDS 20 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211059806
- Información para Prescribir basado en CCDS 20 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211059806

Nuevas indicaciones

Infecciones del tracto respiratorio inferior

Infecciones del tracto respiratorio superior (Exacerbaciones agudas de sinusitis crónica, Otitis media purulenta crónica, Otitis externa maligna)

Infecciones del tracto urinario (Pielonefritis complicada y no complicada, Prostatitis bacteriana)

Infecciones del tracto genital (Epididimitis alta de orquídeas e infecciones ginecológicas, incluidas infecciones causadas por cepas susceptibles de *Neisseria gonorrhoeae*)

Infecciones gastrointestinales e intraabdominales (Diarrea causada por patógenos bacterianos, incluido *Shigella* spp. que no sea *Shigella dysenteriae* tipo 1 y tratamiento empírico de la diarrea severa de los viajeros, Diarrea causada por *Shigella dysenteriae* tipo 1, Diarrea causada por *Vibrio cholerae*, Fiebre tifoidea, Infecciones intraabdominales debido a bacterias Gram negativas.

Infecciones de la piel y tejidos blandos

Infecciones de huesos y articulaciones

Tratamiento de infecciones o profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos. La ciprofloxacina debe administrarse conjuntamente con los agentes antibacterianos apropiados de acuerdo con la guía oficial.

La profilaxis posterior a la exposición con ántrax por inhalación y el tratamiento curativo para las personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

Población pediátrica

Fibrosis quística

Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis

Tratamiento curativo posterior a la exposición al ántrax por inhalación para personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada

Otras infecciones severas.

Nueva dosificación / grupo etario

Método de administración

Para uso intravenoso.

Cipro solución para infusión debe ser administrada por infusión intravenosa durante un período de 60 minutos. La infusión lenta en una vena grande reducirá al mínimo la molestia

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del paciente y el riesgo de irritación venosa. La solución para infusión puede ser infundida ya sea directamente o luego de mezclarla con otras soluciones para infusión compatibles.

A menos que se haya confirmado su compatibilidad con otras soluciones para infusión/medicamentos, la solución para infusión debe ser siempre administrada en forma separada. Los signos visuales de incompatibilidad son, p. ej., precipitación, enturbiamiento y decoloración.

La incompatibilidad aparece con todas las soluciones para infusión/medicamentos que son física o químicamente inestables al pH de la solución (p. ej. penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de Cipro soluciones para infusión: 3.9 - 4.5).

Solamente deben utilizarse soluciones transparentes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica.

Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento

Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea
- hasta 7 días para infecciones renales, de las vías urinarias y de la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

- Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o de pielonefritis causadas por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en adultos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para Cipro solución para infusión
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones de las vías urinarias	Agudas, no complicadas	2 x 200 mg a 2 x 400 mg
	Complicadas	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones genitales	Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Diarrea		2 x 400 mg
Otras infecciones (consulte las indicaciones)		2 x 400 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales, sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	3 x 400 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
	Septicemia	
	Peritonitis	

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mg, para Cipro intravenoso
Infecciones en casos de fibrosis quística	3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	3 x 6 mg/kg de peso corporal hasta 3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consulte la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depuración de Creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina Sérica [mg/100 mL]	Dosis diaria total de ciprofloxacino intravenoso
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 800 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máximo 400 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- Adición de Cipro solución para infusión al dialisato (intraperitoneal):
50 mg ciprofloxacino/litro de dialisato administrado 4 veces por día cada 6 horas

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Nuevas precauciones o advertencias

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas

Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Cipro en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Cipro no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones del aparato genital

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las infecciones del aparato genital pueden ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del Cipro en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Cipro.

Miastenia gravis

Cipro debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso Cipro, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y con trasplantes de órganos sólidos. Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se consultará a un médico y se suspenderá el tratamiento antibiótico. Se procurará mantener la extremidad afectada en reposo y evitar el ejercicio físico inadecuado (de lo contrario, puede aumentar el riesgo de rotura tendinosa). Cipro debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo.

En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro.

Reacciones psiquiátricas

Es posible que aparezcan reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y a conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que provocaron parestesias, hipoestésias, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con Cipro. En pacientes tratados con Cipro, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (p. ej. sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos.

Reacción en el lugar de la inyección

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección intravenosa con la administración intravenosa de Cipro. Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de infusión es de 30 minutos o menos y pueden aparecer como reacciones locales de la piel que se resuelven rápidamente una vez que se complete la infusión. La administración intravenosa subsiguiente no está contraindicada a menos que las reacciones recurran o empeoren.

Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Cipro.

Nuevas interacciones

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Probenecid

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

La administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la $C_{máx}$ de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{máx}$ y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La $C_{máx}$ y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Ciprofloxacina para uso intravenosa es un medicamento de segunda línea en infecciones de:

- **Adultos**

-Tracto respiratorio inferior

-Tracto respiratorio superior (exacerbaciones agudas de sinusitis crónica, otitis media purulenta crónica, otitis externa maligna)

-Tracto urinario (Pielonefritis complicada y no complicada, Prostatitis bacteriana)

-Tracto genital (epididimitis alta, orquitis e infecciones ginecológicas, incluidas infecciones causadas por cepas susceptibles de Neisseria gonorrhoeae)

-Gastrointestinales e intraabdominales (diarrea causada por patógenos bacterianos, incluido Shigella spp. y tratamiento empírico de la diarrea severa de los viajeros, diarrea causada por Vibrio cholerae, fiebre tifoidea, infecciones intraabdominales debido a bacterias Gram negativas).

-Piel y tejidos blandos

-Huesos y articulaciones

-Tratamiento de infecciones o profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos. La ciprofloxacina debe administrarse conjuntamente con los agentes antibacterianos apropiados de acuerdo con la guía oficial.

-La profilaxis posterior a la exposición con ántrax por inhalación y el tratamiento curativo para las personas que requieren tratamiento parenteral. La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Población pediátrica**

-Fibrosis quística

-Infecciones complicadas del tracto urinario y pielonefritis

-Tratamiento curativo posterior a la exposición al ántrax por inhalación para personas que requieren tratamiento parenteral La administración del medicamento debe comenzar lo antes posible después de la exposición sospechada o confirmada.

-Otras infecciones severas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Método de administración

Para uso intravenoso.

Cipro solución para infusión debe ser administrada por infusión intravenosa durante un período de 60 minutos. La infusión lenta en una vena grande reducirá al mínimo la molestia del paciente y el riesgo de irritación venosa. La solución para infusión puede ser infundida ya sea directamente o luego de mezclarla con otras soluciones para infusión compatibles.

A menos que se haya confirmado su compatibilidad con otras soluciones para infusión/medicamentos, la solución para infusión debe ser siempre administrada en forma separada. Los signos visuales de incompatibilidad son, p. ej., precipitación, enturbiamiento y decoloración.

La incompatibilidad aparece con todas las soluciones para infusión/medicamentos que son física o químicamente inestables al pH de la solución (p. ej. penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de Cipro soluciones para infusión: 3.9 - 4.5).

Solamente deben utilizarse soluciones transparentes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica.

Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento

Adultos

- **1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea**
- **hasta 7 días para infecciones renales, de las vías urinarias y de la cavidad abdominal**
- **durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas**
- **un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis**
- **y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones**

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

- **Fibrosis quística**

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- **Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis**

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o de pielonefritis causadas por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en adultos

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino en mg para Cipro solución para infusión
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones de las vías urinarias	Agudas, no complicadas	2 x 200 mg a 2 x 400 mg
	Complicadas	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Infecciones genitales	Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis	2 x 400 mg a 3 x 400 mg
Diarrea		2 x 400 mg
Otras infecciones (consulte las indicaciones)		2 x 400 mg
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales, sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	3 x 400 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
	Septicemia	
	Peritonitis	

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas de Cipro infusión en niños y adolescentes

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino en mg, para Cipro intravenoso
Infecciones en casos de fibrosis quística	3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	3 x 6 mg/kg de peso corporal hasta 3 x 10 mg/kg de peso corporal (máximo de 400 mg por dosis)

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consulte la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de Creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina Sérica [mg/100 mL]	Dosis diaria total de ciprofloxacino intravenoso
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 800 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máximo 400 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- Adición de Cipro solución para infusión al dialisato (intraperitoneal): 50 mg ciprofloxacino/litro de dialisato administrado 4 veces por día cada 6 horas
- Pacientes con insuficiencia hepática
En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina entre 1.4

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y 1.9 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 800 mg.

• En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis intravenosa diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 400 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Nuevas precauciones o advertencias:

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas

Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse Cipro en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Cipro no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*.

Infecciones del aparato genital

Las infecciones del aparato genital pueden ser causadas por cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por *Neisseria gonorrhoeae*, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del Cipro en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por *Escherichia coli* (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con Cipro.

Miastenia gravis

Cipro debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso Cipro, incluso en el lapso de las primeras

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y con trasplantes de órganos sólidos

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), se consultará a un médico y se suspenderá el tratamiento antibiótico. Se procurará mantener la extremidad afectada en reposo y evitar el ejercicio físico inadecuado (de lo contrario, puede aumentar el riesgo de rotura tendinosa). Cipro debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo.

En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), Cipro solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el SNC. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, se deberá interrumpir la administración de Cipro.

Reacciones psiquiátricas

Es posible que aparezcan reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido Cipro. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y a conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de Cipro e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Cipro, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensoriomotora que provocaron parestesias, hipoestésias, disestésias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con Cipro que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si aparecen síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con Cipro. En pacientes tratados con Cipro, la disglucemia ocurrió predominantemente en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (p. ej. sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos.

Reacción en el lugar de la inyección

Se han informado reacciones en el lugar de la inyección intravenosa con la administración intravenosa de Cipro. Estas reacciones son más frecuentes si el tiempo de infusión es de 30 minutos o menos y pueden aparecer como reacciones locales de la piel que se resuelven rápidamente una vez que se complete la infusión. La administración intravenosa subsiguiente no está contraindicada a menos que las reacciones recurran o empeoren.

Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de Mycobacterium tuberculosis al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con Cipro.

Embarazo

Los datos, que están disponibles a partir del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas, no indican malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Los estudios con animales no indican toxicidad reproductiva. Sobre la base de estudios con animales, no puede descartarse que el medicamento podría dañar el cartílago articular del organismo inmaduro de un feto, por lo tanto, no se recomienda el uso de Ciprofloxacina durante el embarazo.

En estudios con animales no se ha detectado ningún indicio de efectos teratogénicos (malformaciones).

Lactancia

El ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de daño articular, no se recomienda el uso de Ciprofloxacino durante la lactancia.

Aneurisma aórtico y disección

Los estudios epidemiológicos informan un mayor riesgo de aneurisma aórtico y disección después de la ingesta de fluoroquinolonas, particularmente en la población de edad avanzada.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo tanto, las fluoroquinolonas solo deben usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares positivos de enfermedad por aneurisma, o en pacientes afectados con aneurisma aórtico preexistente y / o disección aórtica, o en presencia de otros factores o condiciones de riesgo que predisponen a aneurisma aórtico y disección (p. ej., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

En caso de dolor abdominal, de pecho o de espalda repentino, se debe recomendar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un departamento de emergencias.

Nuevas interacciones:

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la C_{máx}: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

La administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la C_{máx} de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la C_{máx} y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La C_{máx} y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.6. SPINRAZA 12 MG SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20134513
Radicado : 20211061736
Fecha : 31/03/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada ml contiene 2,4 mg de Nusinersen

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen smn2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

O o tipo 1 (werdning-hoffman) en menores de 6 meses

O o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Procedimiento de punción lumbar

Existe un riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia del procedimiento de punción lumbar (p. Ej., cefalea, dolor de espalda y vómitos). Se pueden observar posibles dificultades con esta vía de administración en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis. A discreción del médico, se puede considerar el uso de ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de spinraza.

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de spinraza.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana). En caso de proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

Hidrocefalia

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han presentado reports poscomercialización de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis o sangrado en pacientes tratados con nusinersén. Algunos pacientes fueron implantados con derivación ventriculoperitoneal. Se deberá considerar la evaluación de los pacientes con disminución del estado de conciencia para establecer si presentan hidrocefalia. Actualmente no se tiene conocimiento de los beneficios y riesgos del tratamiento con nusinersén en pacientes con derivación ventriculoperitoneal, por tanto deberá considerarse si se continua con el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de nusinersén en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de spinraza durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nusinersén/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras. No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto version 3 marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211061736
- Información para Prescribir version 3 marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211061736

Nuevas indicaciones

El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

Tipo 1 (Werdnig-Hoffman) en menores de 10 meses

Tipo 2 y 3 en pacientes de hasta 9 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas en función motora acordes con el estado clínico del paciente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra elementos para ampliar el grupo etario para la atrofia muscular espinal tipo 1, toda vez que en el estudio pitoval ENDEAR uno de los criterios de inclusión fue el de pacientes ≤ 7 meses, lo cual no permite una valoración sobre eficacia y seguridad en mayores a esta edad. La Sala solicita enviar los resultados de estudios clínicos que le permitan evaluar la respuesta clínica en niños con AME tipo 1 que iniciaron tratamiento después de los 6 meses.

Así mismo, con relación a la ampliación del grupo etario solicitada en atrofia muscular espinal tipos 2 y 3, la Sala considera que en el estudio CHERISH no hay evidencia de que los pacientes mayores a 7 años se beneficien del tratamiento, por lo cual se necesitarían estudios adicionales que lo soporten.

3.4.1.7. UNIRS - FLUDARABINA

Radicado : 20211103486
Fecha : 27/05/2021
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Fludarabina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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 Fludarabina, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, concentración 50 mg, vía intravenosa:

Indicación: Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), no promielocítica, refractaria ó en recaída.

Grupo etario: Pacientes mayores de 16 años

Dosificación: 30mg/m²/día

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto no fue posible la visualización de los documentos allegados como soporte de la solicitud, hecho que impidió el estudio para esta sesión.

3.4.1.8. UNIRS - OXALIPLATINO

Radicado : 20211103539
Fecha : 27/05/2021
Interesado : Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Oxaliplatino

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Oxaliplatino, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, concentración 100 mg, vía intravenosa:

Indicación:

- Alternativa terapéutica como quimioterapia de rescate en pacientes con cáncer epitelial de ovario, avanzado, en recaída, pre-tratados con cisplatino o carboplatino.
- Alternativa terapéutica en pacientes con cáncer epitelial de ovario, que presentan hipersensibilidad al carboplatino.

Grupo etario: Adultos

Dosificación: 30-130mg/m² (la dosis requiere ajustes de acuerdo a criterio clínico y frecuencia de administración)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de Oxaliplatino como “alternativa terapéutica como quimioterapia de rescate en pacientes con cáncer epitelial de ovario, avanzado, en recaída, pre-tratados con cisplatino o carboplatino” y “alternativa terapéutica en pacientes con cáncer epitelial de ovario, que presentan hipersensibilidad al carboplatino”, el interesado presenta diversas publicaciones de grupos de pacientes que recibieron oxaliplatino (4 de ellos publicados como estudios fase II) quienes previamente habían recibido cisplatino o carboplatino, adicionalmente presenta la guía norteamericana NCCN 2020, la guía Europea ESMO 2013 y opiniones de expertos, sin que ninguno represente evidencia robusta para conceptuar un balance beneficio-riesgo favorable. Adicionalmente, las indicaciones solicitadas tampoco han sido aceptadas en agencias de referencia. Con la evidencia clínica disponible, la Sala considera que el oxaliplatino en las indicaciones solicitadas debe mantenerse como UNIRS, para que esté disponible para ser prescrito por los clínicos en los pacientes referidos en esas indicaciones.

3.4.1.9 VENCLEXTA™

Expediente : 20139971
Radicado : 20201142628 / 20211073109
Fecha : 16/04/2021
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Venetoclax

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

- Venclexta® está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) que han recibido cuando menos una terapia previa.
- Venclexta® en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) que no han recibido tratamiento previo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral.

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con CLL previamente tratada que han tenido carga tumoral alta y han sido tratados con venetoclax. Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de venetoclax y con cada incremento de la dosis. El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un ALC $\geq 25 \times 10^9/l$) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con venetoclax. La reducción de la función renal (Crcl <80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anormalidades de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

Neutropenia

Se ha presentado neutropenia de grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con venetoclax en el estudio de combinación con rituximab (GO28667/MURANO).

Monitoree los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de la terapia con venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de las células B.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003540 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.12, 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 y administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión CCDS 04960620 allegado mediante radicado No. 20201142628
- Inserto versión CCDS 04960620 allegado mediante radicado No. 20201142628

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Venetoclax en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo.

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

Leucemia mieloide aguda

Venetoclax en combinación con azacitidina está indicado para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA) que no son elegibles para quimioterapia intensiva.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Régimen posológico recomendado

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

Leucemia linfocítica crónica

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

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Venetoclax en combinación con Obinutuzumab

Venetoclax debe administrarse durante un total de 12 ciclos: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax como un agente único.

En el Ciclo 1 Día 1, iniciar la administración de obinutuzumab con 1000 mg (la dosis puede dividirse en 100 mg y 900 mg en los Días 1 y 2, respectivamente).

Administrar 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y en el Día 1 de cinco ciclos subsecuentes (total de 6 ciclos, cada 28 días).

En el Ciclo 1 Día 22, iniciar venetoclax de acuerdo con la programación de aumento progresivo (ver la Tabla 1), continuando al Ciclo 2 Día 28. Después de completar la programación de aumento progresivo, los pacientes deben continuar venetoclax con 400 mg una vez al día a partir del Ciclo 3 Día 1 de obinutuzumab hasta el final del Ciclo 12.

Venetoclax en combinación con rituximab

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

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

Leucemia mieloide aguda

El esquema de administración de venetoclax (incluyendo el aumento progresivo) se muestra en la Tabla 2

Tabla 2. Esquema de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LMA

Día	Dosis diaria de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3	400 mg
4 y en adelante	400 mg cuando la administración se realice en combinación con un agente hipometilante

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El agente hipometilante se debe iniciar el día 1 del ciclo 1.

Azacitidina se debe administrar a 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1.

La administración de venetoclax se debe interrumpir según sea necesario para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y la recuperación del conteo sanguíneo. Para obtener información adicional, consulte la información para la prescripción de azacitidina.

La administración de venetoclax en combinación con un agente hipometilante deberá continuar hasta que se presente progresión de la enfermedad o hasta que se observe toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

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

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

Evaluación del riesgo y profilaxis de síndrome de lisis tumoral

Los pacientes tratados con venetoclax podrían desarrollar SLT. Consulte la sección correspondiente a continuación para ver los detalles específicos sobre el tratamiento.

Evalúe los factores específicos del paciente para determinar el nivel del riesgo de TLS y administre hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de venetoclax para reducir el riesgo de SLT.

Leucemia linfocítica crónica

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

El riesgo de TLS es continuo con base en múltiples factores, incluidas las comorbilidades, especialmente la disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina [CrCl] <80ml/min) y carga tumoral. Es posible que la esplenomegalia contribuya al riesgo general de SLT. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

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

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Leucemia linfocítica crónica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 3 a continuación, describe la profilaxis recomendada para el SLT y el monitoreo durante el tratamiento con venetoclax con base en la determinación de la carga tumoral a partir de los datos de ensayos clínicos. Además, tenga en cuenta todas las comorbilidades del paciente para emplear la profilaxis y el monitoreo adecuados para manejar el riesgo, ya sea de manera ambulatoria o en el hospital.

Tabla 3. Profilaxis recomendada para el TLS con base en la carga tumoral de pacientes con LLC

Carga tumoral		Profilaxis		Monitoreo de la bioquímica sanguínea ^{c,d}
		Hidratación ^a	Antihiperuricémicos ^b	Ajuste y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todos los LN <5 cm Y ALC <25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L)	Alopurinol	Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: Antes de la dosis
Media	Cualquier LN 5 cm a <10 cm O ALC ≥25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L) y considerar hidratación adicional por vía intravenosa	Alopurinol	Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: considere la hospitalización para los pacientes con CrCl <80ml/min; consulte a continuación para el monitoreo en el hospital
Alta	Cualquier LN ≥10 cm O ALC ≥25 x10 ⁹ /L Y cualquier LN ≥5 cm	Oral (1.5-2 L) e intravenosa (150-200 ml/h según se tolere)	Alopurinol; considerar rasburicasa si el ácido úrico basal se eleva	En hospital <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas
<p>ALC = recuento absoluto de linfocitos; CrCl = aclaramiento de creatinina; LN = ganglio linfático. ^aIndique a los pacientes beber agua a diario iniciando 2 días antes y a lo largo de la fase de aumento progresivo de la dosis, específicamente antes y durante los días de la administración al inicio y en cada incremento posterior de la dosis. Administre hidratación intravenosa a cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación por vía oral. ^bInicie la administración de alopurinol o del inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de iniciar la</p>				

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de venetoclax.

¹Evalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); analizar en tiempo real.

²Para pacientes en riesgo de SLT, monitoree la bioquímica sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada aumento progresivo de la dosis.

Leucemia mieloide aguda

El aumento progresivo de la dosis diaria de venetoclax es de 3 días con azacitidina (ver la Tabla 2).

Siga las medidas profilácticas señaladas a continuación:

- Todos los pacientes deberán presentar un conteo de leucocitos $<25 \times 10^9/L$ antes de iniciar la administración de venetoclax y podría ser necesaria una citorreducción anterior al tratamiento.
- Todos los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y recibir agentes antihiperuricémicos antes de la primera dosis de venetoclax y durante la fase de aumento progresivo.
- Evalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corrija las anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con venetoclax.
- Monitoree las bioquímicas sanguíneas para detectar SLT antes de iniciar la administración, 6 a 8 horas después de la administración de cada dosis nueva durante el aumento progresivo y 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para los pacientes que presenten factores de riesgo para SLT (por ejemplo, blastocitos circulantes, carga elevada de afectación leucémica de la médula ósea, niveles elevados de lactato deshidrogenasa [LDH] antes del tratamiento o reducción de la función renal) se deberán considerar medidas adicionales que incluyan intensificación del monitoreo de laboratorio y una reducción de la dosis inicial de venetoclax.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis si se presentan toxicidades.

Consulte la tabla 4 y la tabla 5 para las modificaciones recomendadas en la dosis en caso de toxicidades relacionadas con venetoclax. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de la fase de aumento progresivo o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de TLS para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, todos o algunos niveles del esquema de aumento progresivo).

Tabla 4. Modificaciones recomendadas para la dosis de Venetoclax en caso de toxicidades^a en la LCC

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evento	Incidencia	Acción
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la bioquímica sanguínea o síntomas que indiquen TLS	Cualquiera	Suspender la dosis del día siguiente. Si se resuelve dentro de 24 a 48 horas después de la última dosis, reanudar la misma dosis.
		Para cualquier cambio en la bioquímica sanguínea que necesite más de 48 horas para resolverse, reanudar a una dosis menor (ver tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN]
		ADMINISTRACIÓN]
		Para cualquier evento de TLS clínico, ^b reanudar una dosis menor después de la resolución (ver tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].
Toxicidades no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	1 ^{ra} incidencia	Interrumpir venetoclax. Una vez la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis. No se requiere modificación de la dosis.
	2 ^{da} incidencia y posteriores	Interrumpir venetoclax. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la tabla 5 cuando continúe el tratamiento con venetoclax después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas de grado 4 (a excepción de linfocitopenia) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN]	1 ^{ra} incidencia	Interrumpir venetoclax. Para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, se puede administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con venetoclax si está clínicamente indicado. Una vez se haya resuelto la toxicidad a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis.
	2 ^{da} incidencia y posteriores	Interrumpir venetoclax. Considerar el uso de G-CSF según la indicación clínica. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la tabla 5 continuar el tratamiento con venetoclax después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.
Considerar discontinuar venetoclax en pacientes que necesitan reducciones de dosis menores de 100 mg durante más de 2 semanas. ^a Las reacciones adversas se clasificaron con base en los criterios CTCAE del NCI versión 4.0. ^b El TLS clínico se definió como TLS de laboratorio con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones [ver REACCIONES ADVERSAS].		

Tabla 5. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.	

Leucemia mieloide aguda

Modificación de la dosis por otras toxicidades

Al final del ciclo 1 se debe evaluar la remisión. Se recomienda la evaluación de la médula ósea en ese momento y durante el tratamiento, según sea necesario, y monitorear los conteos sanguíneos con frecuencia hasta la resolución de las citopenias. La dosis de venetoclax se debe interrumpir según sea necesario para manejar las reacciones adversas o permitir la recuperación del conteo sanguíneos o, si es necesario, descontinúe venetoclax de forma permanente. En la Tabla 6 se muestran las pautas de modificación de la dosis para la neutropenia de grado 4 (ANC <500/μl) con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4 (conteo de plaquetas <25 000/μl).

Tabla 6. Modificaciones recomendadas de la dosis para las toxicidades durante el tratamiento Venetoclax de LMA

Toxicidades hematológicas ^a que duran >1 semana de neutropenia de grado 4 con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4				
Antes de alcanzar la remisión ^b	Después de alcanzar la remisión ^b			
Transfundir hemoderivados, administrar profilácticos y tratamientos antiinfecciosos según esté indicado clínicamente. En la mayoría de los casos, venetoclax y los ciclos de azacitidina no se deben interrumpir debido a las citopenias antes de alcanzar la remisión.	Retrasar el ciclo de tratamiento posterior de venetoclax y azacitidina y monitorear los conteos sanguíneos. En el caso de neutropenia, administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado.			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Para la primera aparición</th> <th>Para apariciones posteriores</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina.</td> <td>Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina y reducir la duración de la administración de venetoclax en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, 21 días en lugar de 28 días.</td> </tr> </tbody> </table>	Para la primera aparición	Para apariciones posteriores	Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina.
Para la primera aparición	Para apariciones posteriores			
Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina.	Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina y reducir la duración de la administración de venetoclax en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, 21 días en lugar de 28 días.			
^a Las reacciones adversas se clasificaron en grados con base en los CTCAE del NCI versión 4.0.				
^b Confirmación de médula ósea de <5 % de blastocitos con citopenia.				

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNINMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Para todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de interacciones medicamentosas resumidos en la Tabla 7. Monitorear más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

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

Tabla 7. Manejo de interacciones potenciales de venetoclax con inhibidores de la CYP3A

Inhibidores	Inicio y fase incremental		Dosis diaria (después de la fase de aumento progresivo) ^a
Inhibidor potente de la CYP3A	LCC	Contraindicado	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos.
	LMA	Día 1 - 10 mg Día 2 - 20 mg Día 3 - 50 mg Día 4 - 100 mg o menos	
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de venetoclax en al menos un 50%		

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

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Venetoclax en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico

No se necesita un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (de ≥65 años de edad). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes menores de 65 años y los pacientes de ≥65 años de edad en estudios de combinación y monoterapia.

Disminución de la función renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disminución de la función renal. No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con disminución leve o moderada de la función renal (CrCl ≥30 ml/min)

Si bien el deterioro renal severo (CrCl ≥15 ml/min y <30 ml/min) no afectó la farmacocinética de venetoclax en 6 pacientes con LMA, la experiencia clínica es limitada y no se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 ml/min) o pacientes con diálisis.

Es posible que los pacientes con función renal reducida (CrCl <80 ml/min) requieran profilaxis y un monitoreo más intensivo para reducir el riesgo de SLT al iniciar tratamiento con Venetoclax.

Disminución de la función hepática

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con disminución leve o moderada de la función hepática.

Se recomienda una reducción de la dosis en un 50% durante el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática severa; monitorear a estos pacientes más estrechamente para detectar signos de toxicidad.

Nuevas contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales e insuficiencia renal con requerimiento de diálisis, en pacientes tratados con venetoclax.

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

El riesgo de TLS es continuo con base en múltiples factores, incluyendo las comorbilidades (especialmente reducción de la función renal), carga tumoral y esplenomegalia en la LLC. Se deberá evaluar el riesgo en todos los pacientes, y estos deberán recibir profilaxis apropiada para TLS, incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitorear la bioquímica sanguínea y manejar las anomalías de manera oportuna. Emplear medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global. Interrumpir la dosificación de ser necesario; cuando se reanude venetoclax, seguir las pautas de modificación de la dosis.

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

Neutropenia

En los pacientes con LLC, se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes tratados con Venetoclax en estudios de combinación.

En los pacientes con LMA, la neutropenia de Grado 3 o 4 es frecuente antes del inicio del tratamiento. Los conteos de neutrófilos pueden empeorar con venetoclax en combinación con un agente hipometilante como azacitidina. La neutropenia puede reaparecer con los ciclos subsecuentes de terapia. Monitorear los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Infección seria

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado infecciones serias, incluyendo eventos de sepsis y eventos con desenlaces mortales, en pacientes tratados con venetoclax. Monitorear a los pacientes en caso de fiebre y cualquier síntoma de infección y darle tratamiento inmediato. Interrumpir la administración según convenga.

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de los linfocitos B.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos sobre LLC

CLL14

Se evaluó la seguridad de venetoclax en combinación con obinutuzumab comparado con obinutuzumab y clorambucilo en un estudio abierto aleatorizado (1:1) de fase 3 en pacientes con LLC no tratada previamente y afecciones médicas coexistentes. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de Estudios Clínicos.

En el momento del análisis de datos, la mediana de duración de la exposición a venetoclax fue de 10.5 meses (intervalo: de 1 a 13.5 meses) y de obinutuzumab y clorambucilo durante 6 y 12 ciclos, respectivamente.

En el brazo de venetoclax + obinutuzumab, los eventos adversos condujeron a discontinuación en 16% de los pacientes, reducción de la dosis en 21% de los pacientes e interrupciones de la dosis en 74% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia.

La Tabla 8 proporciona las reacciones adversas reportadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y frecuencia. Se definen las siguientes categorías de frecuencia: reacciones 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 de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con [venetoclax] más obinutuzumab en comparación con aquellos tratados con obinutuzumab más clorambucilo.



Reacción adversa por sistema corporal	[Venetoclax] + obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + clorambucilo (N = 214)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia ^a	60 (Muy frecuente)	56	62	52
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (Muy frecuente)	4	15	<1
*Incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos				

Otras reacciones adversas reportadas en el brazo de venetoclax + obinutuzumab se presentan a continuación:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfocitopenia (1%)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (19%), estreñimiento (13%), vómito (10%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (15%)

Trastornos de infecciones e infestaciones: neumonía (8%), infección de vías respiratorias altas (8%), infección de vías urinarias (5%), sepsis (4%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperuricemia (4%), hiperpotasemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%), síndrome de lisis tumoral (1%)

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre (3%)

a Incluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, urosepsis.

MURANO (GO28667)

La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con LLC que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos, la mediana de duración de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia. La Tabla 9 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) en pacientes tratados con venetoclax más rituximab en comparación con aquellos tratados bendamustina más rituximab

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ rituximab (N = 194)		Bendamustina + rituximab (N = 188)	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfocitopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)
 Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)
 Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)
 Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%), sepsis (1%)
 Investigaciones: incremento de la creatinina en sangre (3%),
 Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

Experiencia en estudios clínicos en LMA

VIALE-A

La seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina (N = 283) versus placebo con azacitidina (N = 144) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con LMA recién diagnosticada. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la Sección de estudios clínicos.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.6 meses (intervalo: <0.1 a 30.7 meses) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.3 meses (intervalo: 0.1 a 24.0 meses) en el brazo de placebo con azacitidina.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana del número de ciclos de azacitidina fue de 7.0 (intervalo: 1.0 a 30.0) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.5 (intervalo: 1.0 a 26.0) en el brazo de placebo con azacitidina.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 83 % de los pacientes, siendo las más frecuentes (≥ 5 %) neutropenia febril (30 %), neumonía (23 %) y sepsis (16 %). En el brazo de placebo con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 73 % de los pacientes.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con venetoclax en el 24 % de los pacientes, la reducción de la dosis de venetoclax en el 2 % y la interrupción de la dosis de venetoclax en el 72 %.

Entre los pacientes que alcanzaron la depuración de la leucemia en la médula ósea, el 53 % se sometió a interrupciones de la dosis por ANC < 500 /ul. En el brazo de placebo con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con placebo en el 20 % de los pacientes, la reducción de la dosis de placebo en el 4 % y la interrupción de la dosis de placebo en el 57 %.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, ningún evento condujo a la discontinuación de venetoclax en ≥ 5 % de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 %) que condujeron a las interrupciones de la dosis de venetoclax en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina fueron neutropenia febril (20 %), neutropenia (20 %), neumonía (14 %), trombocitopenia (10 %) y sepsis (8 %). En el brazo de placebo con azacitidina, la reacción adversa más frecuente (> 5 %) que condujo a la interrupción de la dosis de placebo fueron neumonía (14 %), neutropenia (10 %) y sepsis (6 %).

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 7 % (21/283) y del 15 % (43/283), respectivamente.

En la Tabla 10 se proporcionan las reacciones adversas informadas en VIALE-A.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas corporales del MedDRA, la tasa y la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de índice decreciente.

Tabla 10. Incidencia de reacciones adversas frecuentes (≥ 10 %) informadas con ≥ 5 % mayor (todos los grados) o ≥ 2 % mayor (grado ≥ 3) en pacientes tratados con venetoclax + azacitidina en comparación con placebo + azacitidina



Reacción adversa por sistema corporal	Todos los grados Frecuencia	VENCLEXTA + azacitidina (N = 283)		Placebo + azacitidina (N = 144)	
		Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Trombocitopenia ^a	Muy frecuente	51	48	41	38
Neutropenia ^b	Muy frecuente	45	45	30	28
Neutropenia febril	Muy frecuente	42	42	19	19
Anemia ^c	Muy frecuente	28	26	21	20
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	Muy frecuente	44	2	35	<1
Diarrea	Muy frecuente	41	5	33	3
Vómito	Muy frecuente	30	2	23	<1
Estomatitis	Muy frecuente	12	<1	6	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración					
Fatiga	Muy frecuente	21	3	17	1
Astenia	Muy frecuente	16	4	8	<1
Infecciones e infestaciones					
Sepsis ^d	Muy frecuente	18	18	14	14
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Disminución del apetito	Muy frecuente	25	4	17	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	Muy frecuente	12	<1	5	0
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos/síncope ^e	Muy frecuente	19	4	8	1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Disnea	Muy frecuente	13	3	8	2
Trastorno vascular					
Hemorragia ^f	Muy frecuente	38	10	37	6
Hipotensión	Muy frecuente	10	5	6	3
^a Incluye trombocitopenia y disminución del conteo de plaquetas.					
^b Incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.					
^c Incluye anemia y disminución de la hemoglobina.					
^d Incluye sepsis, sepsis por <i>Escherichia</i> , choque séptico, bacteriemia, sepsis estafilocócica, sepsis por <i>Klebsiella</i> , sepsis por <i>Pseudomona</i> , urosepsis, sepsis bacteriana, sepsis por <i>Candida</i> , sepsis por <i>Clostridium</i> , sepsis enterocócica, sepsis fúngica, sepsis neutropénica, sepsis estreptocócica.					
^e Incluye vértigo, mareos, síncope, presíncope.					
^f Incluye múltiples términos; epistaxis, petequias y hematomas que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes.					

A continuación, se presentan otras reacciones adversas (todos los grados) informadas en el brazo de venetoclax + azacitidina:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (11 %)

Trastornos hepato biliares: colecistitis/colelitiasis (4 %)

Infecciones e infestaciones: neumonía (34 %), infección de las vías urinarias (9 %)

Investigaciones: aumento de la bilirrubina en sangre (7 %), disminución de peso (13 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipopotasiemia (29 %), síndrome de lisis tumoral (1 %).

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza (11%).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a Incluye los siguientes términos: colecistitis aguda, colelitiasis, colecistitis, colecistitis crónica.

b Incluye los siguientes términos: neumonía, infección pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, neumonía fúngica, neumonía por *Klebsiella*, neumonía atípica, neumonía viral, derrame pleural infeccioso, neumonía por *Haemophilus*, neumonía neumocócica, neumonía viral sincitial respiratoria, micosis pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis.

Venetoclax en combinación con azacitidina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 30 %) de cualquier grado fueron náuseas (64 %), diarrea (61 %), trombocitopenia/disminución del conteo de plaquetas (54 %), neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos (46 %), hipopotasemia (35 %), neutropenia febril (39 %), vómito (38 %), fatiga (36 %) y neumonía (38 %).

Se reportaron eventos adversos serios en 77 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 5 %) fueron neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron discontinuaciones de venetoclax debidos a eventos adversos en 25 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación del fármaco con mayor frecuencia (≥ 2 %) fueron las de neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron interrupciones de la dosis de venetoclax debidos a eventos adversos en 68 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la administración con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron las de neutropenia febril, neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos y neumonía.

Se presentaron reducciones de la dosis de venetoclax debido a reacciones adversas en 1% de los pacientes.

La reducción de la dosis se produjo en 1 paciente debido a la disminución del conteo de neutrófilos.

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 2.4 % (2/84) y del 8.3 % (7/84), respectivamente.

a Incluye los siguientes términos: neumonía, consolidación pulmonar, neumonía fúngica.

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

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

Leucemia linfocítica crónica

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

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación a las medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable ≥ 5

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cm fueron hospitalizados para posibilitar hidratación y monitoreos más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que se incluyó a 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anormalidades de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

CLL14

En el estudio de fase 3, abierto, aleatorizado (CLL14), la incidencia de SLT fue 1% (3/212) en pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab. Los tres eventos de SLT se resolvieron y no condujeron al retiro del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos de SLT.

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio aleatorizado de Fase III (VIALE-A) con venetoclax en combinación con azacitidina, la incidencia de SLT fue del 1.1 % (3/283, 1 SLT clínico). Los estudios requirieron la reducción del conteo de glóbulos blancos a $<25 \times 10^9/L$ antes del inicio de venetoclax y un esquema de aumento progresivo de la dosis además de la profilaxis estándar y las medidas de monitoreo. Todos los casos de SLT se produjeron durante el aumento progresivo de la dosis.

Neutropenia

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

Leucemia linfocítica crónica

MURANO

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; e infecciones serias, 21% vs. 24%.

CLL14

En el estudio CLL14, se reportó neutropenia (todos los grados) en 58% de los pacientes en el brazo de venetoclax + obinutuzumab. El 41% experimentaron interrupción de la dosis, el 13% tuvieron reducción de la dosis y 2% discontinuaron venetoclax debido a neutropenia.

Se reportó neutropenia grado 3 en 25% de los pacientes y neutropenia grado 4 en 28% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia grado 3 o 4 fue 22 días (intervalo: 2 a 363 días). Se reportaron las siguientes complicaciones de neutropenia en el brazo de venetoclax + obinutuzumab contra el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente: neutropenia febril 6% contra 4%, grado ≥ 3 infecciones 19% contra 16% e infecciones serias 19% contra 14%.

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio VIALE-A se informó neutropenia de grado ≥ 3 en el 45 % de los pacientes. Los siguientes se informaron en el brazo de venetoclax + azacitidina versus el brazo de placebo + azacitidina, respectivamente: neutropenia febril 42 % versus 19 %, infecciones de grado ≥ 3 64 % versus 51 % e infecciones serias 57 % versus 44 %.

Nuevas interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de ketoconazol incrementó la Cmax de venetoclax en un 130% y el ABC $^{\infty}$ en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la Cmax de venetoclax en un 140% y el ABC en un 690%.

Comparado con venetoclax 400 mg administrado en monoterapia, la coadministración de posaconazol con venetoclax 50 mg y 100 mg resultó en una Cmax de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC₂₄ de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (por ej. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, dronedarona, fluconazol, verapamilo) administrar la dosis de venetoclax de acuerdo con la Tabla 7. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de venetoclax.

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta de estrella”) durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y su ABC[∞] en 78%.

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp (por ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipina, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor) al inicio y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su ABC[∞] en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A.

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} de venetoclax en 25% y el ABC[∞] en 35%. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el ABC[∞] de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no se administró hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su ABC[∞]. Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.12, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación y administración**

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Venetoclax en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo.

VENCLEXTA™ (venetoclax) está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido cuando menos una terapia previa.

Leucemia mieloide aguda

Venetoclax en combinación con azacitidina está indicado para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA) mayores de 75 años, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de la quimioterapia intensiva de inducción.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Régimen posológico recomendado

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

Leucemia linfocítica crónica

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

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Venetoclax en combinación con Obinutuzumab

Venetoclax debe administrarse durante un total de 12 ciclos: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax como un agente único.

En el Ciclo 1 Día 1, iniciar la administración de obinutuzumab con 1000 mg (la dosis puede dividirse en 100 mg y 900 mg en los Días 1 y 2, respectivamente).

Administrar 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y en el Día 1 de cinco ciclos subsecuentes (total de 6 ciclos, cada 28 días).

En el Ciclo 1 Día 22, iniciar venetoclax de acuerdo con la programación de aumento progresivo (ver la Tabla 1), continuando al Ciclo 2 Día 28. Después de completar la programación de aumento progresivo, los pacientes deben continuar venetoclax con 400 mg una vez al día a partir del Ciclo 3 Día 1 de obinutuzumab hasta el final del Ciclo 12.

Venetoclax en combinación con rituximab

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

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

Leucemia mieloide aguda

El esquema de administración de venetoclax (incluyendo el aumento progresivo) se muestra en la Tabla 2

Tabla 2. Esquema de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LMA



Día	Dosis diaria de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3	400 mg
4 y en adelante	400 mg cuando la administración se realice en combinación con un agente hipometilante

El agente hipometilante se debe iniciar el día 1 del ciclo 1.

Azacitidina se debe administrar a 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1.

La administración de venetoclax se debe interrumpir según sea necesario para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y la recuperación del conteo sanguíneo. Para obtener información adicional, consulte la información para la prescripción de azacitidina.

La administración de venetoclax en combinación con un agente hipometilante deberá continuar hasta que se presente progresión de la enfermedad o hasta que se observe toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

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

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

Evaluación del riesgo y profilaxis de síndrome de lisis tumoral

Los pacientes tratados con venetoclax podrían desarrollar SLT. Consulte la sección correspondiente a continuación para ver los detalles específicos sobre el tratamiento.

Evalúe los factores específicos del paciente para determinar el nivel del riesgo de TLS y administre hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de venetoclax para reducir el riesgo de SLT.

Leucemia linfocítica crónica

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

El riesgo de TLS es continuo con base en múltiples factores, incluidas las comorbilidades, especialmente la disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina [CrCl] <80ml/min) y carga tumoral. Es posible que la esplenomegalia

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contribuya al riesgo general de SLT. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

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

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Leucemia linfocítica crónica

La tabla 3 a continuación, describe la profilaxis recomendada para el SLT y el monitoreo durante el tratamiento con venetoclax con base en la determinación de la carga tumoral a partir de los datos de ensayos clínicos. Además, tenga en cuenta todas las comorbilidades del paciente para emplear la profilaxis y el monitoreo adecuados para manejar el riesgo, ya sea de manera ambulatoria o en el hospital.

Tabla 3. Profilaxis recomendada para el TLS con base en la carga tumoral de pacientes con LLC

Carga tumoral		Profilaxis		Monitoreo de la bioquímica sanguínea ^{c,d}
		Hidratación ^a	Antihiperuricémicos ^b	Ajuste y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todos los LN <5 cm Y ALC <25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L)	Alopurinol	Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: Antes de la dosis
Media	Cualquier LN 5 cm a <10 cm O ALC ≥25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L) y considerar hidratación adicional por vía intravenosa	Alopurinol	Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: considere la hospitalización para los pacientes con CrCl <80ml/min; consulte a continuación para el monitoreo en el hospital

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alta	Cualquier LN ≥ 10 cm O ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ Y cualquier LN ≥ 5 cm	Oral (1.5-2 L) e intravenosa (150-200 ml/h según se tolere)	Alopurinol; considerar rasburicasa si el ácido úrico basal se eleva	En hospital • Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas Ambulatorio • Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas
ALC = recuento absoluto de linfocitos; CrCl = aclaramiento de creatinina; LN = ganglio linfático. *Indique a los pacientes beber agua a diario iniciando 2 días antes y a lo largo de la fase de aumento progresivo de la dosis, específicamente antes y durante los días de la administración al inicio y en cada incremento posterior de la dosis. Administre hidratación intravenosa a cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación por vía oral. *Inicie la administración de alopurinol o del inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de iniciar la administración de venetoclax. *Evalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); analizar en tiempo real. *Para pacientes en riesgo de SLT, monitoree la bioquímica sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada aumento progresivo de la dosis.				

Leucemia mieloide aguda

El aumento progresivo de la dosis diaria de venetoclax es de 3 días con azacitidina (ver la Tabla 2).

Siga las medidas profilácticas señaladas a continuación:

- Todos los pacientes deberán presentar un conteo de leucocitos $< 25 \times 10^9/L$ antes de iniciar la administración de venetoclax y podría ser necesaria una citorreducción anterior al tratamiento.
- Todos los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y recibir agentes antihiperuricémicos antes de la primera dosis de venetoclax y durante la fase de aumento progresivo.
- Evalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corrija las anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con venetoclax.
- Monitoree las bioquímicas sanguíneas para detectar SLT antes de iniciar la administración, 6 a 8 horas después de la administración de cada dosis nueva durante el aumento progresivo y 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para los pacientes que presenten factores de riesgo para SLT (por ejemplo, blastocitos circulantes, carga elevada de afectación leucémica de la médula ósea, niveles elevados de lactato deshidrogenasa [LDH] antes del tratamiento o reducción de la función renal) se deberán considerar medidas adicionales que incluyan intensificación del monitoreo de laboratorio y una reducción de la dosis inicial de venetoclax.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis si se presentan toxicidades.

Consulte la tabla 4 y la tabla 5 para las modificaciones recomendadas en la dosis en caso de toxicidades relacionadas con venetoclax. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la fase de aumento progresivo o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de TLS para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, todos o algunos niveles del esquema de aumento progresivo).

Tabla 4. Modificaciones recomendadas para la dosis de Venetoclax en caso de toxicidades^a en la LCC

Evento	Incidencia	Acción
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la bioquímica sanguínea o síntomas que indiquen TLS	Cualquiera	Suspender la dosis del día siguiente. Si se resuelve dentro de 24 a 48 horas después de la última dosis, reanudar la misma dosis.
		Para cualquier cambio en la bioquímica sanguínea que necesite más de 48 horas para resolverse, reanudar a una dosis menor (ver tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].
		ADMINISTRACIÓN].
		Para cualquier evento de TLS clínico, ^b reanudar una dosis menor después de la resolución (ver tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].
Toxicidades no hematológicas		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	1 ^{ra} incidencia	Interrumpir venetoclax. Una vez la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis. No se requiere modificación de la dosis.
	2 ^{da} incidencia y posteriores	Interrumpir venetoclax. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la tabla 5 cuando continúe el tratamiento con venetoclax después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas de grado 4 (a excepción de linfocitopenia) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN]	1 ^{ra} incidencia	Interrumpir venetoclax. Para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, se puede administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con venetoclax si está clínicamente indicado. Una vez se haya resuelto la toxicidad a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis.
	2 ^{da} incidencia y posteriores	Interrumpir venetoclax. Considerar el uso de G-CSF según la indicación clínica. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la tabla 5 continuar el tratamiento con venetoclax después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considerar discontinuar venetoclax en pacientes que necesitan reducciones de dosis menores de 100 mg durante más de 2 semanas.

^aLas reacciones adversas se clasificaron con base en los criterios CTCAE del NCI versión 4.0.

^bEl TLS clínico se definió como TLS de laboratorio con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones [ver REACCIONES ADVERSAS].

Tabla 5. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.

Leucemia mieloide aguda

Modificación de la dosis por otras toxicidades

Al final del ciclo 1 se debe evaluar la remisión. Se recomienda la evaluación de la médula ósea en ese momento y durante el tratamiento, según sea necesario, y monitorear los conteos sanguíneos con frecuencia hasta la resolución de las citopenias. La dosis de venetoclax se debe interrumpir según sea necesario para manejar las reacciones adversas o permitir la recuperación del conteo sanguíneos o, si es necesario, discontinúe venetoclax de forma permanente. En la Tabla 6 se muestran las pautas de modificación de la dosis para la neutropenia de grado 4 (ANC <500/ μ l) con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4 (conteo de plaquetas <25 000/ μ l).

Tabla 6. Modificaciones recomendadas de la dosis para las toxicidades durante el tratamiento Venetoclax de LMA



Toxicidades hematológicas ^a que duran >1 semana de neutropenia de grado 4 con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4		
Antes de alcanzar la remisión ^b	Después de alcanzar la remisión ^b	
Transfundir hemoderivados, administrar profilácticos y tratamientos antiinfecciosos según esté indicado clínicamente. En la mayoría de los casos, venetoclax y los ciclos de azacitidina no se deben interrumpir debido a las citopenias antes de alcanzar la remisión.	Retrasar el ciclo de tratamiento posterior de venetoclax y azacitidina y monitorear los conteos sanguíneos. En el caso de neutropenia, administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado.	
	Para la primera aparición	Para apariciones posteriores
	Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina.	Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina y reducir la duración de la administración de venetoclax en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, 21 días en lugar de 28 días.
^a Las reacciones adversas se clasificaron en grados con base en los CTCAE del NCI versión 4.0. ^b Confirmación de médula ósea de <5 % de blastocitos con citopenia.		

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

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

Para todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de interacciones medicamentosas resumidos en la Tabla 7. Monitorear más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

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

Tabla 7. Manejo de interacciones potenciales de venetoclax con inhibidores de la CYP3A

Inhibidores	Inicio y fase incremental		Dosis diaria (después de la fase de aumento progresivo) ^a
	LCC	Contraindicado	
Inhibidor potente de la CYP3A	LMA	Día 1 - 10 mg Día 2 - 20 mg Día 3 - 50 mg Día 4 - 100 mg o menos	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos.
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de venetoclax en al menos un 50%		
^a En los pacientes con LLC, evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de venetoclax como se describe en la Tabla 5.			

Uso pediátrico

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de Venetoclax en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico

No se necesita un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (de ≥ 65 años de edad). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes menores de 65 años y los pacientes de ≥ 65 años de edad en estudios de combinación y monoterapia.

Disminución de la función renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disminución de la función renal. No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con disminución leve o moderada de la función renal ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min)

Si bien el deterioro renal severo ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min y < 30 ml/min) no afectó la farmacocinética de venetoclax en 6 pacientes con LMA, la experiencia clínica es limitada y no se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con deterioro renal severo ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) o pacientes con diálisis.

Es posible que los pacientes con función renal reducida ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) requieran profilaxis y un monitoreo más intensivo para reducir el riesgo de SLT al iniciar tratamiento con Venetoclax.

Disminución de la función hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con disminución leve o moderada de la función hepática.

Se recomienda una reducción de la dosis en un 50% durante el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática severa; monitorear a estos pacientes más estrechamente para detectar signos de toxicidad.

Nuevas contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales e insuficiencia renal con requerimiento de diálisis, en pacientes tratados con venetoclax.

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

El riesgo de TLS es continuo con base en múltiples factores, incluyendo las comorbilidades (especialmente reducción de la función renal), carga tumoral y

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esplenomegalia en la LLC. Se deberá evaluar el riesgo en todos los pacientes, y estos deberán recibir profilaxis apropiada para TLS, incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitorear la bioquímica sanguínea y manejar las anomalías de manera oportuna. Emplear medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global. Interrumpir la dosificación de ser necesario; cuando se reanude venetoclax, seguir las pautas de modificación de la dosis.

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

Neutropenia

En los pacientes con LLC, se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes tratados con Venetoclax en estudios de combinación.

En los pacientes con LMA, la neutropenia de Grado 3 o 4 es frecuente antes del inicio del tratamiento. Los conteos de neutrófilos pueden empeorar con venetoclax en combinación con un agente hipometilante como azacitidina. La neutropenia puede reaparecer con los ciclos subsecuentes de terapia. Monitorear los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Infección seria

Se han reportado infecciones serias, incluyendo eventos de sepsis y eventos con desenlaces mortales, en pacientes tratados con venetoclax. Monitorear a los pacientes en caso de fiebre y cualquier síntoma de infección y darle tratamiento inmediato. Interrumpir la administración según convenga.

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de los linfocitos B.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos sobre LLC

CLL14

Se evaluó la seguridad de venetoclax en combinación con obinutuzumab comparado con obinutuzumab y clorambucilo en un estudio abierto aleatorizado (1:1) de fase 3 en pacientes con LLC no tratada previamente y afecciones médicas coexistentes. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de Estudios Clínicos.

En el momento del análisis de datos, la mediana de duración de la exposición a venetoclax fue de 10.5 meses (intervalo: de 1 a 13.5 meses) y de obinutuzumab y clorambucilo durante 6 y 12 ciclos, respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el brazo de venetoclax + obinutuzumab, los eventos adversos condujeron a discontinuación en 16% de los pacientes, reducción de la dosis en 21% de los pacientes e interrupciones de la dosis en 74% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia.

La Tabla 8 proporciona las reacciones adversas reportadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y frecuencia. Se definen las siguientes categorías de frecuencia: reacciones 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 de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con [venetoclax] más obinutuzumab en comparación con aquellos tratados con obinutuzumab más clorambucilo.

Reacción adversa por sistema corporal	[Venetoclax] + obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + clorambucilo (N = 214)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia ^a	60 (Muy frecuente)	56	62	52
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (Muy frecuente)	4	15	<1

*Incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos

Otras reacciones adversas reportadas en el brazo de venetoclax + obinutuzumab se presentan a continuación:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfocitopenia (1%)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (19%), estreñimiento (13%), vómito (10%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (15%)

Trastornos de infecciones e infestaciones: neumonía (8%), infección de vías respiratorias altas (8%), infección de vías urinarias (5%), sepsis (4%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperuricemia (4%), hiperpotasemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%), síndrome de lisis tumoral (1%)

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre (3%)

a Incluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, urosepsis.

MURANO (GO28667)

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con LLC que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos, la mediana de duración de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia. La Tabla 9 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) en pacientes tratados con venetoclax más rituximab en comparación con aquellos tratados bendamustina más rituximab

Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ rituximab (N = 194)		Bendamustina + rituximab (N = 188)	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfocitopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)

Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%), sepsis (1%)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Investigaciones: incremento de la creatinina en sangre (3%),
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)**

Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

Experiencia en estudios clínicos en LMA

VIALE-A

La seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina (N = 283) versus placebo con azacitidina (N = 144) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con LMA recién diagnosticada. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la Sección de estudios clínicos.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.6 meses (intervalo: <0.1 a 30.7 meses) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.3 meses (intervalo: 0.1 a 24.0 meses) en el brazo de placebo con azacitidina.

La mediana del número de ciclos de azacitidina fue de 7.0 (intervalo: 1.0 a 30.0) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.5 (intervalo: 1.0 a 26.0) en el brazo de placebo con azacitidina.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 83 % de los pacientes, siendo las más frecuentes ($\geq 5\%$) neutropenia febril (30 %), neumonía (23 %) y sepsis (16 %). En el brazo de placebo con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 73 % de los pacientes.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con venetoclax en el 24 % de los pacientes, la reducción de la dosis de venetoclax en el 2 % y la interrupción de la dosis de venetoclax en el 72 %.

Entre los pacientes que alcanzaron la depuración de la leucemia en la médula ósea, el 53 % se sometió a interrupciones de la dosis por ANC <500/ul. En el brazo de placebo con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con placebo en el 20 % de los pacientes, la reducción de la dosis de placebo en el 4 % y la interrupción de la dosis de placebo en el 57 %.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, ningún evento condujo a la discontinuación de venetoclax en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que condujeron a las interrupciones de la dosis de venetoclax en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina fueron neutropenia febril (20 %), neutropenia (20 %), neumonía (14 %), trombocitopenia (10 %) y sepsis (8 %). En el brazo de placebo con azacitidina, la reacción adversa más frecuente ($>5\%$) que condujo a la interrupción de la dosis de placebo fueron neumonía (14 %), neutropenia (10 %) y sepsis (6 %).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 7 % (21/283) y del 15 % (43/283), respectivamente.

En la Tabla 10 se proporcionan las reacciones adversas informadas en VIALE-A.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas corporales del MedDRA, la tasa y la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de índice decreciente.

Tabla 10. Incidencia de reacciones adversas frecuentes (≥ 10 %) informadas con ≥ 5 % mayor (todos los grados) o ≥ 2 % mayor (grado ≥ 3) en pacientes tratados con venetoclax + azacitidina en comparación con placebo + azacitidina

Reacción adversa por sistema corporal	Todos los grados Frecuencia	VENCLEXTA + azacitidina (N = 283)		Placebo + azacitidina (N = 144)	
		Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Trombocitopenia ^a	Muy frecuente	51	48	41	38
Neutropenia ^b	Muy frecuente	45	45	30	28
Neutropenia febril	Muy frecuente	42	42	19	19
Anemia ^c	Muy frecuente	28	26	21	20
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	Muy frecuente	44	2	35	<1
Diarrea	Muy frecuente	41	5	33	3
Vómito	Muy frecuente	30	2	23	<1
Estomatitis	Muy frecuente	12	<1	6	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración					
Fatiga	Muy frecuente	21	3	17	1
Astenia	Muy frecuente	16	4	8	<1
Infecciones e infestaciones					
Sepsis ^d	Muy frecuente	18	18	14	14
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Disminución del apetito	Muy frecuente	25	4	17	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	Muy frecuente	12	<1	5	0
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos/síncope ^e	Muy frecuente	19	4	8	1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Disnea	Muy frecuente	13	3	8	2
Trastorno vascular					
Hemorragia ^f	Muy frecuente	38	10	37	6
Hipotensión	Muy frecuente	10	5	6	3

^aIncluye trombocitopenia y disminución del conteo de plaquetas.
^bIncluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
^cIncluye anemia y disminución de la hemoglobina.
^dIncluye sepsis, sepsis por *Escherichia*, choque séptico, bacteriemia, sepsis estafilocócica, sepsis por *Klebsiella*, sepsis por *Pseudomona*, urosepsis, sepsis bacteriana, sepsis por *Candida*, sepsis por *Clostridium*, sepsis enterocócica, sepsis fúngica, sepsis neutropénica, sepsis estreptocócica.
^eIncluye vértigo, mareos, síncope, presíncope.
^fIncluye múltiples términos; epistaxis, petequias y hematomas que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A continuación, se presentan otras reacciones adversas (todos los grados) informadas en el brazo de venetoclax + azacitidina:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (11 %)

Trastornos hepato biliares: colecistitis/colelitiasis (4 %)

Infecciones e infestaciones: neumonía (34 %), infección de las vías urinarias (9 %)

Investigaciones: aumento de la bilirrubina en sangre (7 %), disminución de peso (13 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipopotasemia (29 %), síndrome de lisis tumoral (1 %).

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza (11%).

a Incluye los siguientes términos: colecistitis aguda, colelitiasis, colecistitis, colecistitis crónica.

b Incluye los siguientes términos: neumonía, infección pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, neumonía fúngica, neumonía por *Klebsiella*, neumonía atípica, neumonía viral, derrame pleural infeccioso, neumonía por *Haemophilus*, neumonía neumocócica, neumonía viral sincitial respiratoria, micosis pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis.

Venetoclax en combinación con azacitidina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 30 %) de cualquier grado fueron náuseas (64 %), diarrea (61 %), trombocitopenia/disminución del conteo de plaquetas (54 %), neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos (46 %), hipopotasemia (35 %), neutropenia febril (39 %), vómito (38 %), fatiga (36 %) y neumonía (38 %).

Se reportaron eventos adversos serios en 77 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 5 %) fueron neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron discontinuaciones de venetoclax debidos a eventos adversos en 25 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación del fármaco con mayor frecuencia (≥ 2 %) fueron las de neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron interrupciones de la dosis de venetoclax debidos a eventos adversos en 68 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la administración con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron las de neutropenia febril, neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos y neumonía.

Se presentaron reducciones de la dosis de venetoclax debido a reacciones adversas en 1% de los pacientes.

La reducción de la dosis se produjo en 1 paciente debido a la disminución del conteo de neutrófilos.

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 2.4 % (2/84) y del 8.3 % (7/84), respectivamente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a Incluye los siguientes términos: neumonía, consolidación pulmonar, neumonía fúngica.

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

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

Leucemia linfocítica crónica

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

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación a las medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar hidratación y monitoreos más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que se incluyó a 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

CLL14

En el estudio de fase 3, abierto, aleatorizado (CLL14), la incidencia de SLT fue 1% (3/212) en pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab. Los tres eventos de SLT se resolvieron y no condujeron al retiro del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos de SLT.

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio aleatorizado de Fase III (VIALE-A) con venetoclax en combinación con azacitidina, la incidencia de SLT fue del 1.1 % (3/283, 1 SLT clínico). Los estudios

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



requirieron la reducción del conteo de glóbulos blancos a $<25 \times 10^9/L$ antes del inicio de venetoclax y un esquema de aumento progresivo de la dosis además de la profilaxis estándar y las medidas de monitoreo. Todos los casos de SLT se produjeron durante el aumento progresivo de la dosis.

Neutropenia

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

Leucemia linfocítica crónica

MURANO

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. El 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y el 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (intervalo: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 3 e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; e infecciones serias, 21% vs. 24%.

CLL14

En el estudio CLL14, se reportó neutropenia (todos los grados) en 58% de los pacientes en el brazo de venetoclax + obinutuzumab. El 41% experimentaron interrupción de la dosis, el 13% tuvieron reducción de la dosis y 2% discontinuaron venetoclax debido a neutropenia.

Se reportó neutropenia grado 3 en 25% de los pacientes y neutropenia grado 4 en 28% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia grado 3 o 4 fue 22 días (intervalo: 2 a 363 días). Se reportaron las siguientes complicaciones de neutropenia en el brazo de venetoclax + obinutuzumab contra el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente: neutropenia febril 6% contra 4%, grado ≥ 3 infecciones 19% contra 16% e infecciones serias 19% contra 14%.

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio VIALE-A se informó neutropenia de grado ≥ 3 en el 45 % de los pacientes. Los siguientes se informaron en el brazo de venetoclax + azacitidina versus el brazo de placebo + azacitidina, respectivamente: neutropenia febril 42 % versus 19 %, infecciones de grado ≥ 3 64 % versus 51 % e infecciones serias 57 % versus 44 %.

Nuevas interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de ketoconazol incrementó la Cmax de venetoclax en un 130% y el ABC[∞] en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la Cmax de venetoclax en un 140% y el ABC en un 690%.

Comparado con venetoclax 400 mg administrado en monoterapia, la coadministración de posaconazol con venetoclax 50 mg y 100 mg resultó en una Cmax de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC₂₄ de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (por ej. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, dronedarona, fluconazol, verapamilo) administrar la dosis de venetoclax de acuerdo con la Tabla 7. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de venetoclax.

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

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta de estrella”) durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la Cmax de venetoclax en 106% y su ABC[∞] en 78%.

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp (por ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipina, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor) al inicio y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la Cmax de venetoclax en 42% y su ABC[∞] en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A.

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la Cmax de venetoclax en 25% y el ABC[∞] en 35%. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el ABC[∞] de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no se administró hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su ABC[∞]. Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

La Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.1.10. RINVOQ®

Expediente : 20178268
Radicado : 20211073460
Fecha : 16/04/2021
Interesado : AbbVie S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación de prolongada contiene 15 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación de prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (farmes), ya sea en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- O hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- O tuberculosis (tb) activa o infecciones graves activas
- O insuficiencia hepática grave
- O embarazo

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

O con infección crónica o recurrente

O que han sido expuestos a tuberculosis

O con antecedentes de infección oportunista o seria

O que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o

O con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

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

Tuberculosis

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

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

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

Reactivación viral

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

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con rinvog. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis c y el arn del virus de la hepatitis c se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis b o el adn del virus de la hepatitis b se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta adn del virus de la hepatitis b durante la administración de rinvog, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

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

Malignidad

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

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

Cáncer de piel no melanoma

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Tromboembolismo venoso

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

Parámetros del laboratorio

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

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

Anemia: en los estudios clínicos de rinvoq, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dl.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

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

Lípidos

El tratamiento con rinvoq se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (ldl, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (hdl, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol ldl disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con rinvoq se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la alt o ast durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse rinvoq hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores

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

Perforaciones gastrointestinales

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

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



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 052010; octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211073460
- Información para Prescribir versión CCDS 052010; octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211073460

Nuevas indicaciones:

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

Dermatitis atópica

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

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día.

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMEs sintéticos convencionales.

Dermatitis atópica

Adultos

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

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg.

RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

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

Administración

Las tabletas de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tabletas de RINVOQ deben tragarse enteras. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Inicio de la dosis

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

Dosis olvidada

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

Interrupción de la dosis

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

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

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

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica

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

Artritis reumatoide

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

Geriátrica

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

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

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reactivación viral

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

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

Vacunación

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

Malignidad

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

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

Cáncer de piel no melanoma

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

Tromboembolismo venoso

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

Toxicidad embrionaria y fetal

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

Parámetros del laboratorio

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

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

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

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

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

Tuberculosis

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

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

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

Malignidad

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

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

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

Elevaciones de lípidos

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

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfoquinasa

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

Neutropenia

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Linfopenia

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

Anemia

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

Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	

Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral ^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

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

Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

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

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

Tuberculosis

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de tuberculosis para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

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

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

Malignidad

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Trombosis

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

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo,

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

Niveles elevados de lípidos

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

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

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

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

Neutropenia

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

Linfopenia

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

Anemia

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

Población pediátrica

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

Interacciones:

Inhibidores fuertes del CYP3A4

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4.

Inductores fuertes de la CYP3A4

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para upadacitinib en el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica, el interesado debe allegar la información clínica desagregada en el grupo etario de 12 a 18 años y justificar la elección de la posología de 30 mg, dado que en los ensayos clínicos no se encuentran diferencias importantes a partir de las 40 semanas entre la dosis de 15 y 30 mg, con una tendencia a mayores efectos adversos en las dosis de 30 mg y precisar los criterios para iniciar con 15 o 30 mg o para cambiar entre estas posologías en el tratamiento de mantenimiento.

Así mismo, la Sala observa que la indicación propuesta no refleja las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos a los cuales va dirigido el medicamento o tratamiento.

**3.4.1.11. KELAC® 5 MG
KELAC® 10MG
KELAC® 15 MG
KELAC® 20 MG**

Expediente : 20120573 / 20120595 / 20120721 / 20120572
Radicado : 20211057573 / 20211057578 / 20211057582 / 20211057584
Fecha : 25/03/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Vortioxetina
Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Vortioxetina
Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Vortioxetina
Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Vortioxetina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación farmacológica con información divulgada del principio activo vortioxetina, enviado como respuesta a llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la información provista para el producto Kelac® manufacturado por Lafranco no corresponde a estudios clínicos propios.

3.4.1.12. VINATAL DHA CAPSULA DE GELATINA BLANDA

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20122093
Radicado : 20211059889
Fecha : 29/03/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:

Cada cápsula blanda contiene Acido Fólico 1 mg, Acido Ascorbico (como Ascorbato de sodio BP) 42 mg, Aceite de pescado rico en omega 3 Acidos BP conteniendo acido eicosapentaenoico) 25 mg, Acido decosa hexaenoico 300 mg, Calcio (como carbonato de calcio BP) 120 mg, Fluor (como fluoruro de sodio BP) 90 mcg, Hierro (como hierro bisglicinato) 19 mg, Molibdeno (como molibdato dihidrato de sodio BP) 51 mcg, Nicotinamida BP 8.18900 mg, Zinc (como oxido de zinc BP) 0.2 mg, Pantotenato de calcio BP 17.5 mg, Piridoxina clorhidrato BP 1.05 mg, Riboflavina BP 2.2 mg, Cobre (como sulfato de cobre pentahidratado) 1 mg, Magnesio (como sulfato de magnesio anhidro) 14 mg, Manganeso (como sulfato de manganeso monohidrato) 1 mg, Potasio (como sulfato de potasio anhidro) 8 mg, Cobalto (como sulfato de cobalto heptahidrato) 50 mcg, Tiamina monohidrato (Vit B1) 2.5 mg, Vitamina A como palmitato 5610 UI, Cianocobalamina (1% triturada) 1.15 mcg, Colecalciferol o Vit D 440 UI, Vitamina E 10.5 UI

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación farmacológica de la información remitida, como respuesta a llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos de las Actas No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.1., Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.4 y Acta 34 de 2018 de la SEM, numeral 3.3.13., en el sentido de considerar como suplementos alimentarios a los productos que contengan asociaciones de múltiples vitaminas y/o minerales y/o oligoelementos y/o ácidos grasos poliinsaturados.

A la luz del estado del arte, la Sala no encuentra razones o evidencia para indicaciones terapéuticas específicas para preparados multivitamínicos, teniendo en cuenta la diversidad de sustancias que contienen, que no están dirigidas a un tratamiento particular, por tanto, a la luz de la normativa colombiana, no pueden ser considerados medicamentos.

En casos de déficit vitamínico específico, el tratamiento debe realizarse con la sustancia deficitaria. En casos de déficit de múltiples vitaminas, como correspondería a un cuadro de desnutrición, el abordaje integral implica la mejora de la ingesta alimentaria que no se resuelve con preparados farmacéuticos.

La Sala considera inconveniente la comercialización de suplementos multivitamínicos orientados a las mujeres gestantes o en lactancia o cuyo nombre de marca así lo sugiera, por cuanto implica un mensaje terapéutico engañoso y está explícitamente expresado en el Decreto 3863 de 2008, artículo 21. *“Información del rotulado. El envase o empaque de los suplementos dietarios, deben tener un rótulo o etiqueta que contenga como mínimo la siguiente información”*. Numeral 2, literal i *“no consumir en estado de embarazo y lactancia”*.

La Sala no está en contra de la permanencia de estos productos en el mercado, sino que se aplique la condición que normativamente les corresponde, que es la de suplemento alimentario, no de medicamento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. ONCASPAR ®3750 UI

Expediente : 20105447
Radicado : 20211058272
Fecha : 26/03/2021
Interesado : Les Laboratoires Servier

Composición: Cada mL contiene 750 UI de Pegaspargasa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Oncaspar® es una enzima específica de la asparagina indicada como componente de un régimen de poliquimioterapia en:- tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con hipersensibilidad conocida a la forma nativa de l-asparaginasa (tratamiento de segunda línea)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones

O antecedente de reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, al oncaspar® o a cualquiera de los excipientes.

O antecedente de trombosis grave con la terapia previa con l-asparaguina.

O antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con la terapia previa con asparaguina].

O antecedente de eventos hemorrágicos graves con la terapia previa con l-asparaginasa.

O insuficiencia hepática grave].

nuevas advertencias y precauciones

Reacciones graves de hipersensibilidad y anafilaxia

La anafilaxia y las reacciones graves de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que reciben oncaspar®. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad serias es mayor en pacientes que tienen hipersensibilidad conocida formulaciones de l-asparaginasa derivadas de la e. Coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, disminución de la presión arterial, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Los pacientes deben ser observados durante 1 hora después de la administración del oncaspar® en un escenario que cuente con equipo de reanimación y otros agentes necesarios para el tratamiento de la anafilaxia (por ejemplo, epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos). El oncaspar® deberá ser suspendido en pacientes que presentan reacciones graves de hipersensibilidad.

Trombosis

Pueden presentarse eventos trombóticos serios, incluida la trombosis del seno sagital, en pacientes que reciben oncaspar®. El oncaspar® deberá ser suspendido en pacientes que presentan eventos trombóticos serios.

En presencia de corticosteroides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de la hipercoagulabilidad observada en niños >10 años de edad, con una mayor incidencia observada en las niñas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pancreatitis

La pancreatitis puede presentarse en pacientes que reciben oncaspar®. Se ha informado de casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlaces mortales.

Existe un mayor riesgo de pancreatitis en pacientes >10 años de edad que reciben dosis superiores a la recomendada, y en presencia de otros componentes de la terapia estructural (como agentes de antraciclina, citarabina y ciclofosfamida).

Los pacientes deben recibir información acerca de los signos y síntomas de la pancreatitis, la cual, si se deja sin tratamiento, puede ser mortal. Se deberán monitorear los niveles de amilasa sérica y/o lipasa para identificar los primeros signos de la inflamación del páncreas. Se deberá suspender el oncaspar® en pacientes con sospecha de pancreatitis. Si la pancreatitis se confirma, no se deberá reiniciar el oncaspar®.

intolerancia a la glucosa

La intolerancia a la glucosa puede presentarse en pacientes que reciben oncaspar®. En algunos casos, la intolerancia a la glucosa es irreversible. Se deberán monitorear los niveles séricos de glucosa.

Coagulopatía

Pueden presentarse aumento del tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, e hipofibrinogenemia en pacientes que reciben oncaspar®. Deberán monitorearse los parámetros de la coagulación en condiciones iniciales y periódicamente durante y después del tratamiento.

Se deberá considerar la terapia de reemplazo apropiada en pacientes que tienen coagulopatía grave o sintomática.

Hepatotoxicidad y función hepática anormal

Pueden sobrevenir hepatotoxicidad y alteración de la función hepática, incluidas elevaciones de AST

(SGOT), ALT (SGPT), fosfatasa alcalina, bilirrubina (directa e indirecta), y disminución de la albúmina y el fibrinógeno plasmático. Deberán tomarse precauciones cuando se administra oncaspar® en combinación con medicamentos hepatotóxicos. Los pacientes deben vigilarse para detectar cambios en los parámetros de la función hepática.

Puede haber un aumento del riesgo de hepatotoxicidad en los pacientes con cromosoma de filadelfia positivo, para quienes el tratamiento con los inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, imatinib) se combina con la terapia con asparaginasa. También existe un mayor riesgo de efectos hepáticos (como aumento de las transaminasas, aumento de la bilirrubina, hipofibrinogenemia) en pacientes >18 años de edad. Esto debe tenerse en cuenta al considerar el uso de oncaspar® en estas poblaciones de pacientes. Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia se recomienda vigilar los niveles de bilirrubina en condiciones iniciales y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

La terapia combinada con oncaspar® puede ocasionar toxicidad en el sistema nervioso central. Se ha informado de casos de encefalopatía (incluido el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible) con los productos de asparaginasa.

El oncaspar® puede causar signos y síntomas del sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión, convulsiones. Si el oncaspar® se utiliza en asociación con productos neurotóxicos (como vincristina y metotrexate), se deberá vigilar al paciente muy de cerca.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mielosupresión

El oncaspar® puede causar mielosupresión, ya sea directa o indirectamente (al alterar los efectos mielosupresores de otros agentes como el metotrexato o la 6-mercaptopurina).

Se deberán monitorear el recuento de sangre periférica y la médula ósea del paciente. Considere reducir la dosis de agentes mielosupresores administrados simultáneamente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la rápida conversión de la asparagina y la glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como subproducto compartido por ambas reacciones. La administración intravenosa de oncaspar® puede causar una elevación vertiginosa de los niveles séricos de amoníaco.

Los síntomas de la hiperamonemia suelen ser transitorios y pueden incluir náuseas, vómito, dolor de cabeza, mareo y erupción cutánea. En casos graves puede presentarse una encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en adultos mayores, que puede ser potencialmente mortal o mortal.

Si sobrevienen síntomas de hiperamonemia se deberán vigilar los niveles de amoníaco.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 11.2020 allegado mediante radicado No. 20211058272
- Información para Prescribir versión 11.2020 allegado mediante radicado No. 20211058272

Nuevas indicaciones

Oncaspar está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, y en pacientes adultos.

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

Nuevas indicaciones:

Oncaspar (pegaspargasa) está indicado como agente alternativo en el tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, y en pacientes adultos.

En cuanto al inserto e información para prescribir, éstos deben ser ajustados al presente concepto.

3.4.2.2. FIBRYGA

Expediente : 20150730
Radicado : 20201059529 / 20211062808
Fecha : 05/04/2021

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Biospifar S.A.

Composición:

Cada vial de 50mL contiene 1 g de fibrinógeno humano

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021002621 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.13, con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hipo-dis o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado.

Como terapia complementaria para manejo de hemorragia severa incontrolada en hipofibrinogenemia adquirida, por ejemplo:

- a. Incremento en consumo de fibrinógeno asociado con hemorragias potencialmente mortales no controladas en complicaciones obstétricas, cirugía o trauma.
- b. Alteración de la síntesis de fibrinógeno en pacientes con insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con L-Asparaginasa.

CONCEPTO: Analizada la respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.13 y la información clínica presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado.

Como terapia complementaria alternativa al crioprecipitado en el manejo de hemorragia severa no controlada con sangre total o plasma fresco y evidencia de hipofibrinogenemia adquirida, por ejemplo:

Incremento en consumo de fibrinógeno asociado con hemorragias potencialmente mortales no controladas en complicaciones obstétricas, cirugía o trauma.

3.4.2.3. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509

Radicado : 20201165658 / 20211069555

Fecha : 13/04/2021

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

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 con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 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) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imagenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd despues del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021002634 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.4.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 032021b fecha de revisión Abril 2021 allegado mediante radicado No. 20211069555
- Información para Prescribir versión 032021b fecha de revisión Abril 2021 allegado mediante radicado No. 20211069555

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 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) ≥ 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) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

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 CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
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 metastasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrolisis 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



Acta No. 12 de 2021 SEMNINB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	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 ≤ 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 CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 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 se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 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.
- 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.

Pacientes Pediátricos

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Nuevas 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).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 KEYTRUDA 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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos 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 Adrenal	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

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* 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 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 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y 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* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, 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 con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC y carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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%).

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 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 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 ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados -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.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfohistiocitosis hemofagocítica

Nuevas 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA (pembrolizumab), 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 (pembrolizumab), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA (pembrolizumab) 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 (pembrolizumab) 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 (pembrolizumab).

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA (pembrolizumab), 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA (pembrolizumab), 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) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA (pembrolizumab), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello
Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

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 CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 metastasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas 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 amenazar 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 ≤ 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,**

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 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 se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 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.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 μ 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.

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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Nuevas 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

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(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).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 KEYTRUDA 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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos 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

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Adrenal	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 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.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y 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* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar 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 ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, 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)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC y carcinoma urotelial, 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%).

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 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 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 ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados -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. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

Nuevas 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.

La Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.2.4. UNIRS - RITUXIMAB

Radicado : 20211102969

Fecha : 27/05/2021

Interesado : Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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 Rituximab, solución inyectable concentración 10 mg de Rituximab por mL, vía intravenosa:

Indicación: Segunda línea en enfermedades desmielinizantes autoinmunes (incluyendo esclerosis múltiple, espectro neuromielitis óptica, enfermedad por anticuerpos antiMOG).

Grupo etario: 1 mes a 18 años

Dosificación: 375 mg por m² de superficie corporal por dosis, en niños (1 mes a 18 años)

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.5. SAXENDA 6 mg /mL

Expediente : 20094683
Radicado : 20201159602 / 20211071316
Fecha : 14/04/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 6 mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase iv según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- Tratados con otros productos para el manejo del peso,
- Con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- Con insuficiencia renal severa,
- Con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroide

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea.

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda® en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003287 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.17, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión 10 allegado mediante radicado No. 20201159602
- Información para Prescribir versión 10 allegado mediante radicado No. 20201159602

Nuevas indicaciones:

Adultos

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

≥30 kg/m² (obesidad), o
≥27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Adolescentes

Saxenda se puede utilizar como un adjunto al asesoramiento de en un plan de nutrición saludable y actividad física para el manejo del peso en pacientes adolescentes a partir de los 12 años con:

peso corporal superior a 60 kg y obesidad (IMC equivalente a ≥30 kg/m² en adultos según los límites internacionales) *.

*Puntos límites de IMC del IOTF para la obesidad según el género, en edades entre los 12–18 años

Edad (años)	Índice de masa corporal 30 kg/m ²	
	Varones	Mujeres
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24
13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84
18	30.00	30.00

Nueva dosificación:

Posología

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 1. Programa de aumento escalonado de la dosis**

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1. Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede que sea necesario el auto-monitoreo de glucosa en sangre para ajustar la dosis de insulina o de secretagogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad)

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada terminal.

Población pediátrica

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años o en adolescentes con un peso corporal menor o igual a 60 kg, debido a que no se dispone de datos sobre esta población.

En el caso de los adolescentes entre los 12 y los 18 años, se debe usar un esquema posológico de escalamiento de dosis igual al de los adultos (ver tabla 1). La dosis se debe aumentar hasta completar los 3.0 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se haya

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alcanzado la dosis máxima tolerable. No se recomienda administrar dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de Saxenda® se evaluó en 5 estudios doble ciegos, controlados con placebo, que incluyeron a 5813 pacientes adultos obesos con sobrepeso u obesidad con al menos una enfermedad concomitante relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®.

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3 en adultos. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda® son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$).

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 2 y fase 3

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmune		



Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**
Trastornos del sistema nervioso		Mareo** Disgeusia**
Trastornos cardíacos		
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Trastornos renales y urinarios		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa

*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección 'Descripción de reacciones adversas esperadas' para mayor información.

**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.

***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un estudio clínico de pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADO, 1.5 % de los pacientes tratados con Saxenda® refirieron hipoglucemia severa (que requirió asistencia de terceros). En este estudio, el 47.2 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 51.8 % de los pacientes tratados con un placebo refirieron hipoglucemia sintomática documentada (definida como un nivel de glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas). Entre los pacientes tratados concomitantemente con sulfonilurea, el 60.9 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 60.0 % de los pacientes tratados con placebo refirieron eventos documentados de hipoglucemia sintomática.

Reacciones gastrointestinales adversas

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderados, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo. Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitations, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuo.

Taquicardia

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

Población pediátrica

En un estudio clínico llevado a cabo en adolescentes con obesidad entre los 12 y antes de los 18 años, 125 pacientes fueron expuestos a Saxenda® durante 56 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en adolescentes con obesidad eran comparables a las observadas en la población adulta. El vómito se presentó con una frecuencia dos veces mayor entre los adolescentes, comparados con los adultos.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron efectos sobre el crecimiento o el desarrollo puberal.

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.

3.4.2.6 DARZALEX 20 mg/ml

Expediente : 20101895
Radicado : 20201157322 / 20201161050 / 20211076855
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 20 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

○ En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

○ En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

○ En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Nueva contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones

Darzalextm puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRIS en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalextm.

La mayoría de las RRIS ocurrieron en la primera infusión y fueron de grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRIS antes del tratamiento con Darzalextm. Interrumpir la infusión de darzalextm por las RRIS de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (grado 4), discontinuar permanentemente la administración de darzalextm e instituir el cuidado de emergencia.

Para reducir el riesgo de las RRIS retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de Darzalextm. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/trombocitopenia

Darzalextm puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia. Monitorear el recuento de células sanguíneas completas periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de Darzalextm para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de Darzalextm. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con Darzalextm se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RHD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con Darzalextm. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Darzalextm.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con Darzalextm y al menos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seis meses después de culminar el tratamiento con Darzalex™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo Darzalex™, suspender el tratamiento con Darzalex™ y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con Darzalex™ en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de Darzalex™ durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse Darzalex™ durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con Darzalex™.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de Darzalex™ para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con Darzalex™, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Darzalex™ tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003284 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.14, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 29 enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211076855
- Información para Prescribir versión CCDS 29 enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211076855

Nuevas indicaciones:

DARZALEX™ está indicado:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

Vía intravenosa

DARZALEX™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección *Advertencias y precauciones*). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRs a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEX.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEX, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión (ver sección Estudios clínicos).

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEXTM no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

DARZALEX es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección *Instrucciones de uso y manipulación y eliminación*.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX (16 mg/kg)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
Opción 1 (infusión de dosis única)				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Opción 2 (infusión de dosis dividida)				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).

- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

- Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEXTM durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DVMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para DVMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.



^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP.

Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes ($> 20\%$) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a $< 1\%$ para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas a continuación en reflejan la exposición a DARZALEX para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m²) dos veces a la semana

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años (ver sección Infecciones, Otras poblaciones especiales a continuación).

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas a los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.



Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.



Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEXTM debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
	Tos		14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%; DKd^a: 36%, Kd^a: 27%; DKd^b: 21%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab: pancreatitis (1%).

La pancreatitis incluye los siguientes términos reportados: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva e incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes. Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX se incluyeron en la Tabla 23. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10000$, incluyendo reportes aislados

Desconocido La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 23, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.

Tabla 23: Reacciones adversas postcomercialización

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Reacción adversa	
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	Raro
Reactivación del virus de la hepatitis B	

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco - fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

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.

3.4.2.7 TECENTRIQ

Expediente : 20145962
 Radicado : 20201144377 / 20211079108
 Fecha : 23/04/2021
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial de 20ml contiene 1200mg Atezolizumab

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003282 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EFGR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

3. Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

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.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 FACTANE® 500 U.I.

Expediente : 20022583

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20211069155
Fecha : 12/04/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial de 5 mL contiene 500 UI de Factor VIII de Coagulación Humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

El factor viii de coagulación humano está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia A), en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII.

El tratamiento puede ser continuado por los pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a niveles inferiores a 5 unidades bethesda (UB) si la respuesta clínica persiste y los niveles del factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento de inhibidores por inducción de tolerancia inmune.

Factane no contiene factor de von willebrand en cantidad suficiente para ser utilizado en la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Factane está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los constituyentes de la preparación.

Precauciones y advertencias:

La terapia de sustitución con factor viii de coagulación humano para tratar la hemofilia a en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor viii debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como cualquier producto intravenoso de proteínas, es posible que se presenten reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad.

Se les debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo salpullido, urticaria generalizada, urticaria, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se presenten estos síntomas, se debe interrumpir su administración inmediatamente. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico estándar correspondiente.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor viii deseados. En el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtienen los niveles esperados de actividad plasmática del factor viii, o si no se consigue controlar el sangrado administrando las dosis adecuadas de factor de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coagulación humano viii, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor viii (anticuerpos que neutralizan el factor viii). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados pup (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- O la selección de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- O el análisis de los pool de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- O el uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC parvovirus B19 yVHA.

Los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factane

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión AR-06E074-07 allegado mediante radicado No. 20211069155
- Información para prescribir versión AR-06E075-09 allegado mediante radicado No. 20211069155

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con FACTANE debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Monitoreo durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se deben controlar los niveles de factor VIII para adaptar la posología y la frecuencia de las inyecciones. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, puesto que difieren en la recuperación in vivo y las vidas medias. Es posible que sea necesario ajustar la dosis en función del peso en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de procedimientos quirúrgicos mayores en particular, la terapia de reemplazo debe monitorearse con mucho cuidado, incluyendo la realización de pruebas de coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

El ensayo de la actividad del factor VIII plasmático se puede realizar mediante el método cronométrico de una etapa o el método cromogénico.

Posología

Las dosis y la duración del tratamiento de reemplazo dependen de la severidad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y extensión del sangrado, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), calculadas con respecto al estándar de la OMS para concentrados de factor VIII.

La actividad del factor VIII plasmático se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un mL de plasma humano normal.

• Tratamiento en demanda

El cálculo de la dosis requerida se basa en el hallazgo de que una Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII plasmático en un 2% en relación con la actividad normal, es decir, 2 UI/dL. Las siguientes fórmulas se pueden utilizar para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta específica (I) o la respuesta esperada después de una dosis determinada (II):

I. Número de unidades a administrar =
 $\text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado en los niveles de factor VIII (\%)} \text{ (UI/dL)} \times 0,5$

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (%) (UI/dL) =
 $2 \times \text{no. de UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$

La dosis y la frecuencia de las inyecciones siempre deben adaptarse para cada caso individual y deben basarse en la eficacia clínica observada.

Los niveles plasmáticos de factor VIII (establecidos como % de la actividad normal o en UI/dL) deben mantenerse durante un período dependiendo de los episodios hemorrágicos a tratar. La siguiente tabla se puede utilizar para determinar la dosis efectiva en los siguientes episodios de sangrado y cirugías:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intensidad de sangrado / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel necesario de factor de plasma VIII para ser mantenido (%) (UI/dL)	Frecuencia de inyecciones (horas)/ Duración del tratamiento (días)
Sangrado Inicio de hemartrosis, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repita cada 12 a 24 horas durante al menos 1 día, hasta que el sangrado o el dolor asociado con el episodio de sangrado se haya detenido o haya sanado.
Hemartrosis, hemorragia muscular más extensa o hematoma	30 - 60	Repita la inyección cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que el dolor y la incomodidad hayan desaparecido.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la situación ya no sea una amenaza a la vida.
Cirugía menor que incluye extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta sanación.
Cirugía importante	80 - 100 (pre y postoperatorio)	Repita las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; continuar el tratamiento durante al menos 7 días adicionales para mantener la actividad del factor VIII entre 30% y 60% (UI/dL).

- Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo para prevenir episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A severa, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal administradas cada 2 a 3 días.

En ciertos casos, como en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de dosificación o aumento de la dosis.

- Tratamiento con inhibidores por inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de inmunotolerancia debe ser iniciado y realizado por un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A con inhibidores.

La siguiente tabla se puede utilizar para indicar las dosis al iniciar la tolerancia inmunitaria.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
<p>Inicio niveles entre 0.6 y 5BU</p> <p>niveles > 5 BU</p>	<p>50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día</p> <p>50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100-300 UI/kg/día cada día</p>	<p>La inducción de tolerancia inmunológica (ITI) se debe iniciar lo antes posible</p>
<p>Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales</p>	<p>100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg cada 2 días, luego tratamiento profiláctico</p>	<p>en incrementos mensuales</p> <p>3 veces por semana, por lo menos durante 1 año</p>

(*tratamiento indicativo para adaptar con base a controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos de 6 pacientes ilustraron que los inhibidores habían desaparecido por completo bajo inducción de tolerancia inmune en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

- Población pediátrica

El seguimiento durante el tratamiento y las dosis aplica tanto a adultos como a niños.

Método de administración

FACTANE solo debe inyectarse por vía intravenosa, como dosis única, inmediatamente después de la reconstitución, a una velocidad máxima de 4 mL/minuto.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado debe registrarse claramente.

- Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor VIII.

Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten a su médico.

Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, incluida la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar vigente para el shock.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, los cuales se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la severidad de la enfermedad y la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición, pero persiste durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, títulos bajos de inhibidores presentan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los títulos altos de inhibidores.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación deben ser controlados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si los niveles plasmáticos de actividad esperada del factor VIII no se alcanzan, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y deben considerarse otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en la atención de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de sustitución con factor VIII podría aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), el riesgo de complicaciones relacionadas con DAVC, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter deben ser consideradas.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos no se pueden excluir totalmente. Esto también se aplica a los patógenos de naturaleza hasta ahora desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

selección de donantes mediante entrevista médica y análisis de cada donación para los tres principales virus patógenos VIH, VHB, VHC;

análisis de mezclas de plasma en busca de material genómico del virus de la hepatitis C; procedimientos de eliminación/inactivación incluidos en el proceso de producción que han sido validados con virus modelo y son considerados efectivos para VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Los procedimientos de eliminación/inactivación viral podrían tener un valor limitado contra virus particularmente resistentes como el parvovirus B19.

La vacunación adecuada (hepatitis A y hepatitis B) para los pacientes que reciben FACTANE es recomendada.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre FACTANE a un paciente, el nombre y el número de lote del producto sean registrados para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Estas advertencias y precauciones aplican tanto a adultos como a niños.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado rara vez y en algunos casos puede progresar a una anafilaxia severa (incluido shock).

Puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluyendo FACTANE. Si ocurren tales inhibidores, la condición puede manifestarse en sí misma como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la siguiente tabla según la clasificación MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$) y muy raras ($< 1 / 10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad. Las frecuencias de las reacciones adversas se calculan a partir de los datos de 6 estudios clínicos con un total de 187 pacientes tratados con FACTANE 100 UI/mL y/o 200 UI/mL.

Clasificación MedDRA estándar de órganos del sistema	Reacciones adversas (términos preferidos)	Frecuencia
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTPs)* Muy frecuentes (PUPs)*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Dolores de cabeza	Frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Poco frecuentes
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo	Dolor en una extremidad	Poco frecuentes
Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración	Eritema en el lugar de la inyección	Poco frecuentes

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTPs = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han observado síntomas de hipersensibilidad en diversos grados, como eritema, prurito, erupción cutánea, urticaria, edema laríngeo, edema periorbitario, opresión de garganta (por convención, con frecuencia desconocida).

Reporte de reacciones adversas sospechosas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante reportar reacciones adversas sospechosas después de la autorización para comercializar el medicamento. Esto permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional para reportar: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y el Programa Nacional de Farmacovigilancia - Sitio web: www.invima.gov.co

Nuevas interacciones:

No se han observado interacciones de los productos con factor VIII de coagulación humano con otros medicamentos.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión AR-06E074-07 allegado mediante radicado No. 20211069155**
- **Información para prescribir versión AR-06E075-09 allegado mediante radicado No. 20211069155**

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con FACTANE debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Monitoreo durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se deben controlar los niveles de factor VIII para adaptar la posología y la frecuencia de las inyecciones. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, puesto que difieren en la recuperación in vivo y las vidas medias. Es posible que sea necesario ajustar la dosis en función del peso en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

En el caso de procedimientos quirúrgicos mayores en particular, la terapia de reemplazo debe monitorearse con mucho cuidado, incluyendo la realización de pruebas de coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

El ensayo de la actividad del factor VIII plasmático se puede realizar mediante el método cronométrico de una etapa o el método cromogénico.

Posología

Las dosis y la duración del tratamiento de reemplazo dependen de la severidad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y extensión del sangrado, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), calculadas con respecto al estándar de la OMS para concentrados de factor VIII.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La actividad del factor VIII plasmático se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un mL de plasma humano normal.

• Tratamiento en demanda

El cálculo de la dosis requerida se basa en el hallazgo de que una Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII plasmático en un 2% en relación con la actividad normal, es decir, 2 UI/dL. Las siguientes fórmulas se pueden utilizar para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta específica (I) o la respuesta esperada después de una dosis determinada (II):

I. Número de unidades a administrar =
 peso corporal (kg) x aumento deseado en los niveles de factor VIII (%) (UI/dL) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (%) (UI/dL) =
 2 x no. de UI administradas / peso corporal (kg)

La dosis y la frecuencia de las inyecciones siempre deben adaptarse para cada caso individual y deben basarse en la eficacia clínica observada.

Los niveles plasmáticos de factor VIII (establecidos como % de la actividad normal o en UI/dL) deben mantenerse durante un período dependiendo de los episodios hemorrágicos a tratar. La siguiente tabla se puede utilizar para determinar la dosis efectiva en los siguientes episodios de sangrado y cirugías:

Intensidad de sangrado / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel necesario de factor de plasma VIII para ser mantenido (%) (UI/dL)	Frecuencia de inyecciones (horas)/ Duración del tratamiento (días)
Sangrado Inicio de hemartrosis, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repita cada 12 a 24 horas durante al menos 1 día, hasta que el sangrado o el dolor asociado con el episodio de sangrado se haya detenido o haya sanado.
Hemartrosis, hemorragia muscular más extensa o hematoma	30 - 60	Repita la inyección cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que el dolor y la incomodidad hayan desaparecido.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la situación ya no sea una amenaza a la vida.
Cirugía menor que incluye extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta sanación.
Cirugía importante	80 - 100 (pre y postoperatorio)	Repita las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; continuar el tratamiento durante al menos 7 días adicionales para mantener la actividad del factor VIII entre 30% y 60% (UI/dL).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo para prevenir episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A severa, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal administradas cada 2 a 3 días.

En ciertos casos, como en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de dosificación o aumento de la dosis.

• Tratamiento con inhibidores por inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de inmunotolerancia debe ser iniciado y realizado por un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A con inhibidores.

La siguiente tabla se puede utilizar para indicar las dosis al iniciar la tolerancia inmunitaria.

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
<p>Inicio niveles entre 0.6 y 5BU</p> <p>niveles > 5 BU</p>	<p>50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día</p> <p>50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100-300 UI/kg/día cada día</p>	<p>La inducción de tolerancia inmunológica (ITI) se debe iniciar lo antes posible</p>
<p>Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales</p>	<p>100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg cada 2 días, luego tratamiento profiláctico</p>	<p>en incrementos mensuales</p> <p>3 veces por semana, por lo menos durante 1 año</p>

(*tratamiento indicativo para adaptar con base a controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos de 6 pacientes ilustraron que los inhibidores habían desaparecido por completo bajo inducción de tolerancia inmune en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

• Población pediátrica

El seguimiento durante el tratamiento y las dosis aplica tanto a adultos como a niños.

Método de administración

FACTANE solo debe inyectarse por vía intravenosa, como dosis única, inmediatamente después de la reconstitución, a una velocidad máxima de 4 mL/minuto.

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Trazabilidad**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado debe registrarse claramente.

- **Hipersensibilidad**

Reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor VIII.

Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten a su médico.

Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, incluida la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar vigente para el shock.

- **Inhibidores**

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, los cuales se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la severidad de la enfermedad y la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición, pero persiste durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, títulos bajos de inhibidores presentan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los títulos altos de inhibidores.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación deben ser controlados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si los niveles plasmáticos de actividad esperada del factor VIII no se alcanzan, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y deben considerarse otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en la atención de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- **Eventos cardiovasculares**

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de sustitución con factor VIII podría aumentar el riesgo cardiovascular.

- **Complicaciones relacionadas con el catéter**

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), el riesgo de complicaciones relacionadas con DAVC, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter deben ser consideradas.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos no se pueden excluir totalmente. Esto también se aplica a los patógenos de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



naturaleza hasta ahora desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

selección de donantes mediante entrevista médica y análisis de cada donación para los tres principales virus patógenos VIH, VHB, VHC;
análisis de mezclas de plasma en busca de material genómico del virus de la hepatitis C; procedimientos de eliminación/inactivación incluidos en el proceso de producción que han sido validados con virus modelo y son considerados efectivos para VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Los procedimientos de eliminación/inactivación viral podrían tener un valor limitado contra virus particularmente resistentes como el parvovirus B19.

La vacunación adecuada (hepatitis A y hepatitis B) para los pacientes que reciben FACTANE es recomendada.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre FACTANE a un paciente, el nombre y el número de lote del producto sean registrados para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

• Población pediátrica

Estas advertencias y precauciones aplican tanto a adultos como a niños.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado rara vez y en algunos casos puede progresar a una anafilaxia severa (incluido shock).

Puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluyendo FACTANE. Si ocurren tales inhibidores, la condición puede manifestarse en sí misma como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la siguiente tabla según la clasificación MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$) y muy raras ($< 1 / 10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad. Las frecuencias de las reacciones adversas se calculan a partir de los datos de 6 estudios clínicos con un total de 187 pacientes tratados con FACTANE 100 UI/mL y/o 200 UI/mL.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación MedDRA estándar de órganos del sistema	Reacciones adversas (términos preferidos)	Frecuencia
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTPs)* Muy frecuentes (PUPs)*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Dolores de cabeza	Frecuentes
	Migraña	Poco frecuentes
	Disgeusia	
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Poco frecuentes
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo	Dolor en una extremidad	Poco frecuentes
Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración	Eritema en el lugar de la inyección	Poco frecuentes

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTPs = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han observado síntomas de hipersensibilidad en diversos grados, como eritema, prurito, erupción cutánea, urticaria, edema laríngeo, edema periorbitario, opresión de garganta (por convención, con frecuencia desconocida).

Reporte de reacciones adversas sospechosas

Es importante reportar reacciones adversas sospechosas después de la autorización para comercializar el medicamento. Esto permite un seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional para reportar: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y el Programa Nacional de Farmacovigilancia - Sitio web: www.invima.gov.co

Nuevas interacciones:

No se han observado interacciones de los productos con factor VIII de coagulación humano con otros medicamentos.

3.5.2 DUPIXENT® 200MG

Expediente : 20156864
Radicado : 20211071864
Fecha : 15/04/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 1.14mL contiene 200mg de Dupilumab equivalente a 175mg de Dupilumab por mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma severa (≥ 300 eosinófilos/ μ l) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticoesteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

Conjuntivitis

En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent®.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent®, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211071864
- Información para prescribir versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211071864

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

- General

Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

- Dermatitis atópica:

Adultos:

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad):

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica.

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Asma:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.
- Dosis Omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales:

- Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

Asma:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 12 años.

- Pacientes adultos mayores:

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática:

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso:

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W (≥60 Kg).

Administración:

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis:

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

Condiciones Eosinofílicas:

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al Rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. . No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante:

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos:

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes:

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis atópica:

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo.

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

- Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.
- Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.
- En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observada en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica.

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (1,9%)

- a) Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.
- b) En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad):

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad):

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434. El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma:

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST.

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1 %)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes/año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma.

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad:

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero.

Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis:

Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo.

Eosinófilos:

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones:

En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica.

Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas durante 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas durante 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido

conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

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.

3.5.3 DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069

Radicado : 20211072120

Fecha : 15/04/2021

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 2 mL contiene 300 mg de Dupilumab igual a 150 mg/mL de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones: (Del Registro)

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o esten contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211072120
- Información para prescribir versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211072120

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

General

- Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea
- Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

- Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

- Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a severa comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal severa comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis Omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

- Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

- Asma

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 12 años.

- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W Kg).

Administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

- Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

- Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

- Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

- Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

- Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

- Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente y poco frecuente y <1 %, rara y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434.). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434.

El perfil de seguridad de Dupixent® +TCS en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

- Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente 10 %; frecuente 1 y %; poco frecuente 0,1 y <1 %, rara 0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

**Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® DRI12544 y QUEST**

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1%)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes-año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

- Rinosinusitis Crónica Con Poliposis Nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS- 52.

**Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)**

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	20 (4,5 %)	6 (2,1 %)
Conjuntivitis	6 (1,4 %)	0 (0 %)

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente congruente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuente	Conjuntivitis (1,4 %)
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Frecuente	Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %)

- Descripción De Las Reacciones Adversas Seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero. Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis. Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. En pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. No se reportaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento .000 células/mcL) en <2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y <0,5 % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas por 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes con en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®;

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado.

Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. MENOPUR® 1200UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20073613
Radicado : 20201015449 / 20201108778 / 20211025355 / 20211028374
Fecha : 18/02/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Menotropina equivalente a LH Actividad 1200 UI y FSH Actividad 1200 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

MENOPUR está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

MENOPUR está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

MENOPUR es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de MENOPUR debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para infertilidad anovulatoria o para procedimientos por ART pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El OHSS es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad. Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de OHSS pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un OHSS a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El OHSS puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Con mayor frecuencia, el OHSS se produce después de que se ha descontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el OHSS se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un OHSS severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas si aún continúa, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico para el OHSS.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.

Embarazo Múltiple

El embarazo múltiple, especialmente aquél de alto orden, conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan ART se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por ART es mayor que en la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubérgica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población en general.

Neoplasias del sistema reproductivo

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa la línea base del riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de ART puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (por ejemplo: edad materna, características del esperma) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas (ADR) más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ovária (OHSS), cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección. Ninguna de estas ADRs han sido reportadas con una tasa de incidencia mayor a 5%.

La tabla muestra las principales ADRs en mujeres tratadas con MENOPUR en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan con frecuencia desconocida.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

<u>Clase de Sistema de Órganos</u>	<u>Común</u> ($> 1/100$ a $< 1/10$)	<u>Poco común</u> ($>1/1,000$ a $<1/100$)	<u>Rara</u> ($>1/10,000$ a $>1/1,000$)	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos oculares</u>				<u>Trastornos visuales^a</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Dolor abdominal.</u> <u>Distensión abdominal.</u> <u>Náuseas</u>	<u>Vómito</u> <u>Malestar abdominal.</u> <u>Diarrea</u>		
<u>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</u>	<u>Reacciones en el sitio de inyección^b</u>	<u>Fatiga</u>		<u>Pirexia.</u> <u>Malestar</u>
<u>Trastornos del sistema inmune</u>				<u>Reacciones de hipersensibilidad^c</u>
<u>Investigaciones</u>				<u>Aumento de peso</u>
<u>Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos</u>				<u>Dolor musculoesquelético^d</u>
<u>Desórdenes del sistema nervioso</u>	<u>Cefaleas</u>	<u>Mareo</u>		
<u>Desórdenes del sistema reproductivo</u>	<u>OHSS^e.</u> <u>Dolor pélvico^f</u>	<u>Quiste ovárico.</u> <u>Molestias en los senos^g</u>		<u>Torsión ovárica^e</u>
<u>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</u>			<u>Acné.</u> <u>Sarpullido</u>	<u>Prurito.</u> <u>Urticaria</u>
<u>Trastornos vasculares</u>		<u>Sofocos</u>		<u>Tromboembolismo^e</u>

a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver.

b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.

c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.

d El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

e En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica.

f El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero

g Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con MENOPUR.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MENOPUR para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con MENOPUR debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con MENOPUR debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de MENOPUR. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MENOPUR es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser descontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MENOPUR.

Método de administración

MENOPUR 1200 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

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. 2020015440 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión v. 20170911v_2 allegado mediante radicado No. 20201015449
- Información para prescribir v. CCDS2012-07 versión 05 allegado mediante radicado No. 20201015449

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 en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.2. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPA

Expediente : 19904509

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201038191 / 20201048313 / 20201077488 / 20211016056
Fecha : 02/02/2021
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide Diftérico no menos de 2UI
Toxoide Tetánico no menos de 20UI
Toxoide Pertussis 8 mcg
Hemaglutinina Filamentosa 8 mcg
Pertactina 2,5 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante.

Contraindicaciones:

Boostrix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina.

Boostrix está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- Temperatura mayor o igual que 40,0 °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- Llanto persistente e inconsolable de duración 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix™ a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1931 adultos, adolescentes y niños (mayores de 10 años).

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$
Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras: $< 1/10.000$

Niños de 4 a 9 años de edad

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: alteración de la atención

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C (incluida fiebre > 39 °C)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección (como induración), dolor

Adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, faringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Frecuentes: mareos

Poco frecuentes: síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga, malestar general

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C, reacciones en el lugar de inyección (como masa en el lugar de inyección y absceso estéril en el lugar de inyección)

Poco frecuentes: fiebre > 39 °C, enfermedad similar a la influenza, dolor

Reactogenicidad después de dosis repetida de Boostrix™

Los datos obtenidos de 146 sujetos sugieren que con la vacunación repetida conforme a un esquema de 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años de edad) ocurre un pequeño aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Los sujetos con primovacunación completa de 4 dosis de DTPw seguida por una dosis de Boostrix™ aproximadamente a los 10 años de edad mostraron un aumento de la reactogenicidad local después de una dosis de Boostrix™ adicional administrada 10 años después.

Datos de post-comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: angioedema

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones (con o sin fiebre)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: urticaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Raras: inflamación generalizada en el miembro donde se aplicó la vacuna, astenia

Interacciones:

Es improbable que el uso concomitante con otras vacunas inactivadas y con inmunoglobulina provoque interferencias con las respuestas inmunes.

Cuando se considere necesario, Boostrix puede administrarse simultáneamente con otras vacunas o inmunoglobulinas.

Si se administra Boostrix al mismo tiempo que otra vacuna o inmunoglobulina inyectable, los productos deben administrarse siempre en lugares diferentes.

Como en el caso de otras vacunas, es posible que en pacientes que estén siendo tratados con terapia de inmunosupresión o en pacientes con inmunodeficiencia no se obtenga una respuesta adecuada. En estos pacientes, cuando se necesite una vacuna del tétanos para una herida con posibilidad de infección de tétanos se empleará una vacuna sólo del tétanos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Acta No. 12 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda una sola dosis de 0,5 mL de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015439 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS10/IP11 allegado mediante radicado No. 20201038191
- Información para prescribir versión GDS10/IP11 allegado mediante radicado No. 20201038191

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

3.6.3. TISSEEL® CONGELADO

Expediente: 20002144

Radicado: 20191220346 / 20201239406 / 20201236875 / 20201240885 / 20211021076 / 202110447981

Fecha: 10/03/2021

Interesado: Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada mL de solución de Componente 1 contiene (72 - 110) mg de Proteína Coagulable Humana que contiene Fibrinógeno humano, 3000 KI / mL de Aprotinina acetato (sintética)

Cada mL de solución de Componente 2 contiene 500 UI de Trombina humana, 40 µmol de Cloruro de calcio dihidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes:

- para mejorar la hemostasia
- como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la duramadre (p.ej., ENT, cirugía oftálmica y cerebral).
- para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel.

También es eficaz en pacientes que son tratados con la preparación inhibidora de la coagulación Heparina.

Contraindicaciones:

No use TISSEEL:

- si es hipersensible (alérgico) a cualquiera de las sustancias activas, proteína sintética o cualquiera de los demás ingredientes de TISSEEL.
- para hemorragias venosas o arteriales intensas. En esta situación no se recomienda la administración de TISSEEL solo.
- TISSEEL no debe ser inyectado en los vasos sanguíneos (venas o arterias). Como TISSEEL forma un coágulo en el sitio de administración, la inyección en un vaso sanguíneo puede provocar la formación de coágulos sanguíneos en ese sitio. Si estos coágulos son arrastrados al torrente sanguíneo pueden ocasionar complicaciones que amenacen la vida.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con TISSEEL

- porque pueden presentarse reacciones alérgicas de hipersensibilidad.

Las primeras señales de una reacción alérgica pueden ser:

- enrojecimiento temporal de la piel
- picazón (prurito)
- urticaria
- náusea, vómito
- indisposición general
- escalofríos
- tensión en el pecho
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/ disnea
- disminución de la presión arterial
- aumento o disminución en la frecuencia del pulso

Cuando se presente cualquiera de estos síntomas, inmediatamente debe discontinuarse la aplicación. Los síntomas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.

- porque Tisseel contiene una proteína sintética conocida como aprotinina. Incluso si esta proteína se aplica sólo en pequeñas cantidades y únicamente en la superficie de la herida, existe el riesgo de ocasionar una reacción alérgica grave. El riesgo parece aumentar en pacientes que han recibido anteriormente TISSEEL o aprotinina, incluso si fue bien tolerado durante la aplicación anterior. Por tanto, cualquier uso de aprotinina o productos que contengan aprotinina debe documentarse en el historial médico. Como la aprotinina

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sintética es idéntica estructuralmente a la aprotinina bovina, el uso de TISSEEL en pacientes con alergias a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

- porque pueden derivarse complicaciones que amenacen la vida por coágulos sanguíneos arrastrados al torrente sanguíneo a partir de la inyección accidental en un vaso sanguíneo. En particular, durante la cirugía coronaria el médico debe tener especial cuidado en no inyectar TISSEEL en un vaso sanguíneo. Es igualmente importante que se evite la inyección en la mucosa nasal, ya que puede ocasionar coágulos sanguíneos en el área de la arteria oftálmica.

- porque existe un riesgo de dañar el tejido local en caso de inyectar en el mismo.

- para evitar el sellado del tejido en sitios no deseados. Por lo tanto, antes de la administración, debe tenerse cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo fuera del área de tratamiento para evitar la adherencia de tejido en sitios no deseados.

- porque el grosor excesivo del coágulo de fibrina puede tener un efecto negativo sobre la eficacia del producto y la curación de la herida. Por consiguiente, TISSEEL debe aplicarse como una capa delgada.

Se debe tener precaución al aplicar TISSEEL usando gas presurizado. Se han registrado casos de embolia gaseosa (aire que entra en la circulación y puede ser serio o fatal) con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEEL. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores y una distancia más cercana a la superficie del tejido de las recomendadas.

Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados en spray con aire en comparación con el CO₂, por lo cual TISSEEL no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique TISSEEL con un dispositivo aspersor, la presión y distancia deben estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y debe precaver al usuario sobre la aplicación de TISSEEL con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL.

Se debe monitorear los cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO₂ cuando se administre TISSEEL debido al riesgo de embolia gaseosa.

Reacciones adversas:

Como todos los productos medicinales, TISSEEL puede ocasionar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. Si cualquiera de estos efectos se agrava, o si observa algún efecto secundario no mencionado en este folleto, por favor avise a su médico o farmacéutico.

En los pacientes que son tratados con sellantes de fibrina, pueden presentarse reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Aunque se presentan rara vez, pueden ser intensas.

Los primeros signos de una reacción alérgica pueden ser:

- enrojecimiento pasajero de la piel (“rubor”)
- picazón (prurito)
- urticaria
- náusea, vómito
- dolor de cabeza
- letargia
- agitación
- sensación de escozor y quemadura en el sitio de aplicación
- hormigueo
- escalofríos
- tensión en el pecho

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- inflamación de labios, lengua, garganta (los cuales pueden tener como resultado dificultad para respirar y/o tragar)
- dificultades para respirar
- baja presión arterial
- aumento o disminución en la frecuencia del pulso
- pérdida de conciencia debido a la disminución de la presión arterial

En casos aislados, estas reacciones pueden avanzar y convertirse en reacciones alérgicas graves (anafilaxia). Estas reacciones pueden observarse especialmente si la preparación es aplicada de manera repetida o si se administra a pacientes que se sabe son hipersensibles a la aprotinina (véase la Sección 4.4) o a cualquier otro componente del producto.

Incluso si el tratamiento repetido con TISSEEL fue bien tolerado, la administración posterior de TISSEEL o una infusión de aprotinina puede ocasionar reacciones alérgicas (anafilácticas) graves.

El equipo de cirugía es consciente del riesgo que representan las reacciones de este tipo e inmediatamente interrumpirán la aplicación de TISSEEL ante la presencia de los primeros signos de hipersensibilidad. En el caso de síntomas severos se tomarán medidas de emergencia.

La inyección de TISSEEL en tejidos suaves puede llevar a daño en el tejido local. La inyección de TISSEEL en vasos sanguíneos (venas o arterias) puede llevar a la formación de trombos.

En raras ocasiones pueden presentarse anticuerpos contra los componentes del sellante de fibrina.

*La introducción de aire o burbujas de aire en el sistema vascular ha ocurrido cuando TISSEEL es aplicado con dispositivos usando aire presurizado o gas; es considerado que la causa de este evento es un uso inapropiado del dispositivo aspersor (por ejemplo, el uso de presiones más altas a las recomendadas y mayor proximidad a la superficie del tejido.

Interacciones:

No se conocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al igual que con productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser destruido por el contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p.ej., soluciones antisépticas). Debe tenerse cuidado de remover estas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Epilesional

Dosificación y grupo etario:

La dosis que se administrará siempre estará guiada por los requerimientos particulares.

La dosis y aplicación dependen de diversos factores, como el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, el modo de aplicación propuesto y el número de aplicaciones. Su médico decidirá qué tanto se necesitará y administrará lo suficiente para formar una capa delgada y uniforme sobre la lesión. Si la cantidad no parece ser suficiente, puede repetirse la aplicación.

En estudios clínicos, se administraron dosis individuales de 4 a 20 mL. Para algunos procedimientos (p.ej., lesiones del hígado, o el sellado de superficies quemadas grandes), pueden necesitarse volúmenes mayores.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como guía para el sellado de superficies, 1 paquete de TISSEEL de 2 mL (es decir, 1 mL de solución de Tisseel más 1 mL de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm².

Cuando se rocía la misma cantidad de TISSEEL, será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes.

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. 2020011487 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191220346

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL de solución de Componente 1 contiene (72 - 110) mg de Proteína Coagulable Humana que contiene Fibrinógeno humano, 3000 KI / mL de Aprotinina acetato (sintética)

Cada mL de solución de Componente 2 contiene 500 UI de Trombina humana, 40 µmol de Cloruro de calcio dihidrato

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes:

- para mejorar la hemostasia
- como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la duramadre (p.ej., ENT, cirugía oftálmica y cerebral).
- para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel.

También es eficaz en pacientes que son tratados con la preparación inhibidora de la coagulación Heparina.

Contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No use TISSEEL:

- si es hipersensible (alérgico) a cualquiera de las sustancias activas, proteína sintética o cualquiera de los demás ingredientes de TISSEEL.
- para hemorragias venosas o arteriales intensas. En esta situación no se recomienda la administración de TISSEEL solo.
- TISSEEL no debe ser inyectado en los vasos sanguíneos (venas o arterias). Como TISSEEL forma un coágulo en el sitio de administración, la inyección en un vaso sanguíneo puede provocar la formación de coágulos sanguíneos en ese sitio. Si estos coágulos son arrastrados al torrente sanguíneo pueden ocasionar complicaciones que amenacen la vida.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con TISSEEL

- porque pueden presentarse reacciones alérgicas de hipersensibilidad.

Las primeras señales de una reacción alérgica pueden ser:

- enrojecimiento temporal de la piel
- picazón (prurito)
- urticaria
- náusea, vómito
- indisposición general
- escalofríos
- tensión en el pecho
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/ disnea
- disminución de la presión arterial
- aumento o disminución en la frecuencia del pulso

Quando se presente cualquiera de estos síntomas, inmediatamente debe discontinuarse la aplicación. Los síntomas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.

-porque Tisseel contiene una proteína sintética conocida como aprotinina. Incluso si esta proteína se aplica sólo en pequeñas cantidades y únicamente en la superficie de la herida, existe el riesgo de ocasionar una reacción alérgica grave. El riesgo parece aumentar en pacientes que han recibido anteriormente TISSEEL o aprotinina, incluso si fue bien tolerado durante la aplicación anterior. Por tanto, cualquier uso de aprotinina o productos que contengan aprotinina debe documentarse en el historial médico. Como la aprotinina sintética es idéntica estructuralmente a la aprotinina bovina, el uso de TISSEEL en pacientes con alergias a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

-porque pueden derivarse complicaciones que amenacen la vida por coágulos sanguíneos arrastrados al torrente sanguíneo a partir de la inyección accidental en un vaso sanguíneo. En particular, durante la cirugía coronaria el médico debe tener especial cuidado en no inyectar TISSEEL en un vaso sanguíneo. Es igualmente importante que se evite la inyección en la mucosa nasal, ya que puede ocasionar coágulos sanguíneos en el área de la arteria oftálmica.

-porque existe un riesgo de dañar el tejido local en caso de inyectar en el mismo.

-para evitar el sellado del tejido en sitios no deseados. Por lo tanto, antes de la administración, debe tenerse cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo fuera del área de tratamiento para evitar la adherencia de tejido en sitios no deseados.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



–porque el grosor excesivo del coágulo de fibrina puede tener un efecto negativo sobre la eficacia del producto y la curación de la herida. Por consiguiente, TISSEEL debe aplicarse como una capa delgada.

Se debe tener precaución al aplicar TISSEEL usando gas presurizado. Se han registrado casos de embolia gaseosa (aire que entra en la circulación y puede ser serio o fatal) con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEEL. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores y una distancia más cercana a la superficie del tejido de las recomendadas.

Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados en spray con aire en comparación con el CO₂, por lo cual TISSEEL no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique TISSEEL con un dispositivo aspersor, la presión y distancia deben estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y debe precaver al usuario sobre la aplicación de TISSEEL con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL.

Se debe monitorear los cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO₂ cuando se administre TISSEEL debido al riesgo de embolia gaseosa.

Reacciones adversas:

Como todos los productos medicinales, TISSEEL puede ocasionar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. Si cualquiera de estos efectos se agrava, o si observa algún efecto secundario no mencionado en este folleto, por favor avise a su médico o farmacéutico.

En los pacientes que son tratados con sellantes de fibrina, pueden presentarse reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Aunque se presentan rara vez, pueden ser intensas.

Los primeros signos de una reacción alérgica pueden ser:

- enrojecimiento pasajero de la piel (“rubor”)
- picazón (prurito)
- urticaria
- náusea, vómito
- dolor de cabeza
- letargia
- agitación
- sensación de escozor y quemadura en el sitio de aplicación
- hormigueo
- escalofríos
- tensión en el pecho
- inflamación de labios, lengua, garganta (los cuales pueden tener como resultado dificultad para respirar y/o tragar)
- dificultades para respirar
- baja presión arterial
- aumento o disminución en la frecuencia del pulso
- pérdida de conciencia debido a la disminución de la presión arterial

En casos aislados, estas reacciones pueden avanzar y convertirse en reacciones alérgicas graves (anafilaxia). Estas reacciones pueden observarse especialmente si la preparación es aplicada de manera repetida o si se administra a pacientes que se sabe son hipersensibles a la aprotinina o a cualquier otro componente del producto.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Incluso si el tratamiento repetido con TISSEEL fue bien tolerado, la administración posterior de TISSEEL o una infusión de aprotinina puede ocasionar reacciones alérgicas (anafilácticas) graves.

El equipo de cirugía es consciente del riesgo que representan las reacciones de este tipo e inmediatamente interrumpirán la aplicación de TISSEEL ante la presencia de los primeros signos de hipersensibilidad. En el caso de síntomas severos se tomarán medidas de emergencia.

La inyección de TISSEEL en tejidos suaves puede llevar a daño en el tejido local. La inyección de TISSEEL en vasos sanguíneos (venas o arterias) puede llevar a la formación de trombos.

En raras ocasiones pueden presentarse anticuerpos contra los componentes del sellante de fibrina.

*La introducción de aire o burbujas de aire en el sistema vascular ha ocurrido cuando TISSEEL es aplicado con dispositivos usando aire presurizado o gas; es considerado que la causa de este evento es un uso inapropiado del dispositivo aspersor (por ejemplo, el uso de presiones más altas a las recomendadas y mayor proximidad a la superficie del tejido).

Interacciones:

No se conocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al igual que con productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser destruido por el contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p.ej., soluciones antisépticas). Debe tenerse cuidado de remover estas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Epilesional

Dosificación y grupo etario:

La dosis que se administrará siempre estará guiada por los requerimientos particulares.

La dosis y aplicación dependen de diversos factores, como el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, el modo de aplicación propuesto y el número de aplicaciones. Su médico decidirá qué tanto se necesitará y administrará lo suficiente para formar una capa delgada y uniforme sobre la lesión. Si la cantidad no parece ser suficiente, puede repetirse la aplicación.

En estudios clínicos, se administraron dosis individuales de 4 a 20 mL. Para algunos procedimientos (p.ej., lesiones del hígado, o el sellado de superficies quemadas grandes), pueden necesitarse volúmenes mayores.

Como guía para el sellado de superficies, 1 paquete de TISSEEL de 2 mL (es decir, 1 mL de solución de Tisseel más 1 mL de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm².

Cuando se rocía la misma cantidad de TISSEEL, será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191220346

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3 del producto TISSEEL. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.4. GONAL -F® INYECTOR 450 UI (33MCG)/0.75ML.

Expediente : 19950134
Radicado : 20201052144 / 20211035804
Fecha : 26/02/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 0.75ml contiene 33mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-F®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección "Posología y forma de administración" más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Sí se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

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. 2021000307 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052144
- Información para prescribir Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052144

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegado mediante radicado No. 20201052144

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 0.75ml contiene 33mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f[®], asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir espermatozoides en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f[®], tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f[®] en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección “Posología y forma de administración” más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Sí se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f[®] se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f[®] durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f[®] y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f[®] asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f[®] debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f[®] debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f[®] puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 - 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f[®] y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el esperma dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto basado en CCDS 4.0, información para prescribir basado en CCDS 4.0 e instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegados mediante radicado No. 20201052144

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 3 del plan de gestión de riesgos-PGR del producto GONAL-F se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

3.6.5. GONAL -F ® INYECTOR 900 UI (66MCG)/1.5ML.

Expediente : 19950135
Radicado : 20201052783 / 20211037695
Fecha : 02/03/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 1.5ml contiene 66mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f[®] si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f[®] requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f[®] puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f[®]. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f[®] no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f[®], tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f[®] en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección "Posología y forma de administración" más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Sí se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el esperma dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

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. 2021000308 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.17, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052783
- Información para prescribir Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052783
- Instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegado mediante radicado No. 20201052783

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.17, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 1.5ml contiene 66mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.



El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f[®], tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f[®] en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubéutica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogéno de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección “Posología y forma de administración” más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f[®], no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f[®] son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f[®] indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f[®] que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f[®] que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f[®] puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f[®].

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Sí se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f[®] por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f[®], debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f[®] se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f[®] durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f[®] y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f[®] asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f[®] debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f[®] debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f[®] puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 - 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f[®] y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el esperma dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto basado en CCDS 4.0, información para prescribir basado en CCDS 4.0 e instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegados mediante radicado No. 20201052783.

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 3 del plan de gestión de riesgos-PGR del producto GONAL-F se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

3.6.6. GONAL-F ® 300 UI (22 MCG) /0.5 ML INYECTOR (FOLITROPINA ALFA (R-HFSH))

Expediente : 19950133
Radicado : 20201048380 / 20211035793
Fecha : 26/02/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 22mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f[®] si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f[®] requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f[®] puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f[®]. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f[®] no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección "Posología y forma de administración" más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f[®], no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f[®] son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f[®] indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f[®] que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f[®] que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f[®] puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f[®].

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Sí se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f[®] por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f[®], debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f[®] se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f[®] durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f[®] y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f[®] asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f[®] debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f[®] debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f[®] puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f[®] y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f[®] debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 2021000306 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201048380
- Información para prescribir versión Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201048380
- Instructivo de uso versión v02 - 10.10-2016 allegado mediante radicado No. 20201048380

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 0.5mL contiene 22mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f[®], tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f[®] en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección “Posología y forma de administración” más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Sí se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto basado en CCDS 4.0, información para prescribir basado en CCDS 4.0 e instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegados mediante radicado No. 20201048380.

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 3 del plan de gestión de riesgos-PGR del producto GONAL-F se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

3.6.7. Ig VENA 5 g/100 ml

Expediente : 19945796
Radicado : 20201056533 / 20211046815
Fecha : 11/03/2021
Interesado : Kedrion S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ig VENA se utiliza para:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/l:
- Síndrome de Wiskot-Aldrich

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.
- Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.
- Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.
- Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.
- Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

- Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

- Náuseas
- Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
- Dolor muscular
- Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Meningitis no infecciosa
- Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
- Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
- Estado de confusión
- Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
- Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
- Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
- Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
- Vómito, diarrea, dolor abdominal
- Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
- Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
- Falla renal repentina
- Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
- Aumento del nivel de creatinina en sangre

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica.

La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado.

Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4- 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

- Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

- Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días

- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

- Síndrome de Guillain Barré:

0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

- Enfermedad de Kawasaki:

Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. Durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (MMN)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Si utiliza más Ig VENA de la que debería

Si se le administra más Ig VENA de la que debería, una sobrecarga de proteína líquida podría ocurrir y la sangre puede volverse más gruesa (hiperviscosidad); esto podría ocurrir especialmente cuando se trata de pacientes en riesgo, adultos mayores o con insuficiencia cardíaca o renal.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 2020016872 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante Radicado No. 20211046815

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.8. VENTIA 2%

Expediente : 20048078
Radicado : 20201089279 / 20211052185
Fecha : 18/03/2021
Interesado : Kamada LTD

Composición: Cada frasco de 50 ml contiene: Alfa 1 Antitripsina 2% en solución salina amortiguada con fosfato.

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Indicada para el aumento crónico y terapia de manteniendo en pacientes con enfisema debido a la deficiencia congénita demostrada de alfa 1 antitripsina (ATT) (inhibidor de alfa 1 proteinasa (API)).

Limitaciones de Uso:

- El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier Alfa1-PI, incluyendo a VENTIA® 2% en exacerbaciones pulmonares y en la progresión de enfisema en la deficiencia de Alfa 1-antitripsina no ha sido demostrado de forma concluyente en ensayos clínicos aleatorios controlados.
- Los datos clínicos que demuestran los efectos a largo plazo de la terapia de reemplazo y mantenimiento crónico con VENTIA® 2% en individuos no se encuentran disponibles.
- VENTIA® 2% no está indicado como terapia para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que no se ha establecido una grave deficiencia de Alfa1-PI.

Contraindicaciones:

- Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina a (IGA) con anticuerpos contra IGA.
- Pacientes que presenta una historia de severas reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo anafilaxis, a productos AAT.

Precauciones y advertencias:

- Puede contener trazas de IgA

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA y con anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad severa y reacciones anafilácticas.
- Monitorear los signos vitales continuamente y observar al paciente cuidadosamente a lo largo de la infusión.
- Sí se producen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas suspender inmediatamente la infusión.
- Tenga a disposición epinefrina y otra terapia apropiada de apoyo para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.
- Debido a que este producto está hecho de plasma humano puede transmitir agentes patógenos humanos.

La seguridad y efectividad en pediatría y en mayores de 65 años no está establecida, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Reacciones adversas:

La reacción adversa grave observada durante los estudios clínicos con AAT fue la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco c (> 0,5% de las infusiones) en ensayos clínicos fueron dolor de cabeza e infección de las vías respiratorias superiores.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La administración de AAT se detalla a continuación:

- Solo para uso intravenoso.
- Use una técnica aséptica para todos los pasos de preparación y administración.
- Administrar AAT solo; No mezclar con otros agentes o soluciones diluyentes.
- Administre el producto llevado a temperatura ambiente dentro de las tres horas posteriores a la entrada de los viales.

La dosis recomendada de AAT es de 60 mg / kg de peso corporal administrada una vez a la semana por infusión intravenosa.

- Administrar a una tasa que no exceda los 0,2 mL/kg de peso corporal por minuto, dependiendo de la respuesta y el confort del paciente.

No se han realizado estudios de dosis que utilicen criterios de valoración de eficacia.

La población tratada con Kamada-AAT en dos estudios clínicos tenía 40-74 años, 54% hombres, 100% caucásicos y tenía deficiencia congénita de AAT con evidencia clínica de enfisema.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

La dosificación para pacientes geriátricos debe ser apropiada para su situación general. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años.

- Utilice siempre un filtro en línea de 5 micrones (no incluido) durante la infusión.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si se producen eventos negativos, reduzca la tasa o interrumpa la infusión hasta que los síntomas desaparezcan. Reanude la infusión a una tasa tolerada por el paciente.

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. 2020016876 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211052185

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 en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.9. SYNAGIS 50MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20085777
Radicado : 20211029743 / 20211054881
Fecha : 23/03/2021
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada 0,5ml contiene 50 mg de Palivizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de palivizumab no contiene preservantes.

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de Palivizumab.

Reacciones adversas:

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (Tabla 1).

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio IMPact-VSR

En el estudio de infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o en los subgrupos de niños en categorías por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o cuartil de la concentración sérica de palivizumab. No se observó diferencia significativa en el perfil de seguridad entre los niños sin infección activa de VSR y aquellos hospitalizados por VSR. La discontinuación permanente de palivizumab debido a las RAM fue rara (0.2%). Las muertes fueron equilibradas entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento con palivizumab y no estuvieron relacionadas con el medicamento.

Estudio CHD (Enfermedad Cardíaca Congénita, por sus siglas en inglés)

En el estudio de la enfermedad cardíaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o cuando fueron evaluados en los subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianóticos versus acianóticos). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente más baja en el grupo de palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardíacas clasificadas según planeadas, antes de lo planeadas o urgentes, fueron equilibradas entre los grupos. Las muertes asociadas a infección por VSR ocurrieron en dos pacientes en el grupo de palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas al medicamento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común Común	Pirexia Reacción en el sitio de inyección

Estudio de Dosis Prolongada

Ningún evento adverso reportado se consideró relacionado con palivizumab y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Estudios de la formulación líquida

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Inmunocomprometido y Síndrome de Down

Dos estudios clínicos no controlados se realizaron en Japón para investigar la profilaxis de la enfermedad severa por VRS con palivizumab en pacientes de 24 meses o menos con condiciones médicas inmunocomprometidas o síndrome de Down. En el primer estudio de Fase III, 28 pacientes japoneses recibieron palivizumab liofilizado durante 4 – 7 meses. En el segundo estudio no intervencional, 304 pacientes recibieron palivizumab líquido. La tasa global y el patrón de eventos adversos, y el estudio de la interrupción del fármaco debido a los EA notificados en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante los programas de desarrollo clínico de las indicaciones aprobadas. Ninguna de las 6 muertes en pacientes con profilaxis con palivizumab en el estudio no intervencional se consideró relacionada con palivizumab, y no se identificaron nuevas RAMs en estos estudios.

Inmunogenicidad

En el estudio IMPact-VSR, la incidencia de anticuerpo antipalivizumab luego de la cuarta inyección fue 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En pacientes pediátricos que recibieron palivizumab durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis pacientes tuvo reactividad transitoria a títulos bajos. Esta reactividad no se asoció con eventos adversos o alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. No se evaluó la inmunogenicidad en el Estudio CHD.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se evaluaron los anticuerpos a palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes bajo tratamiento con palivizumab (en estos estudios se incluyeron niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y de 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa) y fue observado en 0% a 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo durante el estudio. No se observó asociación entre la presencia del anticuerpo y eventos adversos. Por tanto, las respuestas al anticuerpo antimedicamento (ADA, por sus siglas en inglés) parecen no ser de relevancia clínica.

En el Estudio de Dosis Prolongada, se observaron niveles bajos y transitorios de anticuerpo anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab que descendieron a niveles no detectables en la quinta y séptima dosis.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con palivizumab. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición a Palivizumab.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune
Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso
Convulsión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria

El esquema de tratamiento con palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMpact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsecuentes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada de VSR. En los climas templados, la temporada de VSR se inicia por lo general en los meses de otoño y dura hasta la primavera; sin embargo, se ha reportado casos durante el verano. En climas tropicales, la temporada de VSR coincide con la temporada de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben palivizumab y se infecten con VSR continúen recibiendo dosis mensuales de palivizumab durante toda la temporada de VSR.

Palivizumab se administra a una dosis de 15 mg/Kg una vez al mes por vía intramuscular, de preferencia en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando la técnica aséptica estándar. Dosis por mes = Peso paciente (Kg) X 15mg/Kg ÷ 100mg/mL de Palivizumab. Los volúmenes de inyección de más de 1 mL deben administrarse como una dosis dividida.

No se ha establecido la eficacia de Synagis a dosis menores a 15 mg/Kg, o dosis menos frecuentes al esquema mensual durante la temporada de VSR.

Palivizumab se administrará por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, debe usarse jeringas y agujas estériles desechables. No reutilizar las jeringas ni las agujas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211029743
- Información para prescribir versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211029743

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

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.10. VERORAB®

Expediente : 34332
Radicado : 20211055854
Fecha : 24/03/2021
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Cada 0,5 mL contiene 2,5 mg de virus contra la rabia (cepa wistar rabies pm/wi38 1503-3m) producido en líneas de células vero e inactivado con beta-propiolactona > 2.5 UI * potencia medida utilizando la prueba NIH antes y después de calentamiento a 37 °C durante un mes.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

VERORAB está indicado para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición al virus de la rabia, como primovacuna o refuerzo.

Prevención de la rabia antes de la exposición (vacunación de pre-exposición)

La vacunación de pre-exposición debe proponerse a los sujetos que presenten un riesgo elevado de contaminación por el virus de la rabia.

Debe ser vacunada toda persona con riesgo continuo, como el personal de laboratorio de diagnósticos, de investigación y producción que trabaje con el virus de la rabia. Se debe mantener la inmunidad mediante refuerzos y hacer un seguimiento mediante controles serológicos.

Se recomienda igualmente la vacunación para las categorías siguientes, teniendo en cuenta la frecuencia de la exposición al riesgo:

- Los veterinarios y sus ayudantes, cuidadores de animales (incluyendo a aquellos que manipulan murciélagos) y trabajadores forestales (guardas de caza), taxidermistas.
- Las personas que entren en contacto con especies animales que puedan tener la rabia (como el perro, el gato, la mofeta, el mapache o el murciélago)
- Adultos y niños que residan o pasen temporadas en zonas de enzootia.

Prevención de la rabia después de la exposición (vacunación de post-exposición)

Al menor riesgo de contaminación rábica, la vacunación post-exposición debe iniciarse inmediatamente. La vacunación debe realizarse imperativamente en un centro antirrábico bajo supervisión médica.

El tratamiento de post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. Se adaptará este tratamiento a la naturaleza del contacto o herida, al estado del animal y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

En todos los casos, se debe efectuar un tratamiento local de la herida.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Vacunación de pre-exposición:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo, a una administración anterior de la vacuna o a una vacuna que contiene los mismos componentes. La vacunación debe aplazarse en caso de enfermedades febriles o agudas.

Vacunación de post-exposición:

Debido a la evolución fatal de la infección rábica declarada, no existe ninguna contraindicación de la vacunación post-exposición.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Como con todas las vacunas, VERORAB puede no proteger al 100% de las personas vacunadas. Usar con prudencia en personas que presentan alergia conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina (presentes como restos en la vacuna) o a un antibiótico del mismo tipo.

Precauciones de empleo:

Las recomendaciones relativas al plan de inyección deben seguirse escrupulosamente. Se debe realizar regularmente controles serológicos (dosis de anticuerpos neutralizantes por la prueba RFFIT -Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente) (ver tabla 1). Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. No inyectar por vía intravascular:

Comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Al igual que con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer inmediatamente de un tratamiento médico y efectuar una vigilancia apropiada en caso de una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, VERORAB debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación debido a que la inyección intramuscular puede provocar una hemorragia en estos sujetos. Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacunación en los muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse. Se sabe que se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, después, o incluso antes de cualquier vacunación como una reacción psicogénica a la inyección con una aguja. Esto puede ir acompañado por varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio y parestesia. Es importante que se establezcan medidas para evitar lesiones por desmayo.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se informaron durante los estudios clínicos y tras la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ et $< 1/10$
- Poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ y $< 1/100$
- Raras: $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1\ 000$
- Muy raras: $< 1/10\ 000$ incluyendo los casos aislados.

Experiencia adquirida durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: adenopatías/linfadenopatías.

Trastornos del sistema inmunitario
Frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas de tipo rash, prurito, edema.
Poco frecuentes: urticaria, angioedema, disnea. Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: cefalea, vértigo, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: dolores abdominales, náuseas.
Poco frecuentes: diarrea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: mialgia.
Frecuentes: artralgia, escalofríos.

Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración
Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, fiebre, malestar.
Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, astenia, síndrome pseudogripal.
Poco frecuentes: edema en el lugar de la inyección.

Experiencia adquirida tras la comercialización

En complemento de la lista anterior, se han informado las siguientes reacciones adversas. No es posible calcular su incidencia exacta ya que se han informado de forma espontánea. Sin embargo, con respecto a la cantidad de dosis vendidas, la aparición de estas reacciones adversas es muy rara ($< 1/10000$).

Trastornos del sistema inmunitario
Reacciones anafilácticas, reacciones de tipo enfermedad sérica.

Trastornos del sistema nervioso
Encefalopatías, convulsiones.

Trastornos del oído y del laberinto Pérdida auditiva repentina*. *Que puede continuar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos).

Trastornos gastrointestinales
Vómitos.

Declaración de reacciones adversas sospechadas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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: “Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseaux des Centres Régionaux de Pharmacovigilance—Site internet : www.ansm.sante.fr”

Interacciones:

Los corticoides y los tratamientos inmunosupresores pueden interferir en la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto. Las inmunoglobulinas y la vacuna antirrábica no deben nunca asociarse en la misma jeringa o administrarse en el mismo lugar. De ser posible, se debe administrar la vacuna contralateralmente a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Una dosis consiste en la administración de 0,5 ml de vacuna por vía intramuscular.

El plan de vacunación debe adaptarse a las circunstancias de la vacunación y al estado de inmunidad antirrábica del sujeto (ver tablas 1 y 2).

Vacunación de pre-exposición

En primovacunación, se administran 3 dosis de 0,5 ml de VERORAB los días D0, D7, D28. La dosis prevista para el día D28 puede eventualmente administrarse el día D21. Este plan de administración sigue las recomendaciones de la OMS.

Se recomiendan refuerzos y controles serológicos regulares (para evaluar la seroconversión de los sujetos). La frecuencia de realización de estos refuerzos y controles se indica en la tabla 1. Cada refuerzo consiste en la administración de una dosis de 0,5 ml.

VERORAB puede administrarse como inyección de refuerzo después de una primovacunación con una vacuna antirrábica de cultivo celular (vacuna antirrábica preparada en células VERO o preparada en células diploides humanas (HDCV)).

Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento de pre-exposición según la naturaleza del riesgo

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RIESGO	NATURALEZA DEL RIESGO	POBLACIÓN CONCERNIDA	TRATAMIENTO DE PREEXPOSICIÓN
CONTINUO	Presencia continua de virus en fuerte concentración Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de investigación y de producción que trabaja con el virus de la rabia.	Primovacunación. Serología cada 6 meses Refuerzos cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
FRECUENTE	Exposición habitualmente episódica. Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de diagnóstico. Veterinarios, espeleólogos, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de epizootia.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Serología cada 2 años. Refuerzos posteriores cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
POCO FRECUENTE	Exposición frecuentemente episódica. Contaminación por: contacto con las mucosas, mordedura o arañazos.	Veterinarios, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de poca endemia. Viajeros que pasen temporadas en zonas endémicas. Estudiantes de medicina veterinaria.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Refuerzos ulteriores cada 5 años.

*Un refuerzo es necesario cuando el índice de anticuerpos neutralizantes es estrictamente inferior al umbral protector (0,5 UI/ml mediante el método de RFFIT - Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente).

En sujetos inmunodeficientes, debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el resultado del control demuestra un título en anticuerpos estrictamente inferior a 0,5 UI/ml, se justifica una inyección adicional.

Vacunación de post-exposición

El tratamiento post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas de ser necesario. Este tratamiento se adaptará a la naturaleza del contacto o herida (ver tabla 2), el estado del animal (ver tabla 3) y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

Primeros auxilios: tratamiento local de la herida

Un tratamiento local de todas las mordeduras y arañazos es muy importante y debe realizarse inmediatamente.

Las recomendaciones de primeros auxilios incluyen un lavado inmediato de la herida durante un tiempo mínimo de 15 minutos con agua abundante y jabón, detergente, povidona yodada o con cualquier otra sustancia que tenga una acción comprobada de destrucción del virus de la rabia. Si no se dispone de jabón o de un agente antiviral, la herida debe lavarse con abundante agua de manera extensiva.

Si es necesario, el tratamiento deberá completarse mediante una profilaxis antitetánica y antibiótica para prevenir la aparición de otras infecciones diferentes a la rabia.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunación

Tabla 2: Guía de la OMS para el tratamiento posterior a la exposición en función de la naturaleza del contacto o gravedad de la herida

SEVERIDAD	NATURALEZA DEL CONTACTO	NATURALEZA DE LA EXPOSICIÓN	TRATAMIENTO RECOMENDADO
I	Contacto o alimentación del animal Lamedura sobre piel intacta.	Ninguna	Ninguno, si puede hacerse una anamnesis.
II	Piel expuesta mordisqueada. Rasguños o excoriaciones menores, sin sangrado.	Media	Administrar la vacuna inmediatamente.
III	Mordedura(s) o rasguño(s) que atraviesen la piel. Lamedura sobre piel erosionada. Contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura). Exposición a murciélagos.	Grave	Administrar inmediatamente inmunoglobulinas y la vacuna antirrábicas.

Tabla 3: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal

Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal no disponible Circunstancias sospechosas o no		Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Realizar siempre el tratamiento ^(b) hasta el final.
Animal muerto Circunstancias sospechosas o no	Remitir el encéfalo a un laboratorio capacitado para su estudio.	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si los análisis son negativos o continuarlo en caso contrario.
Animal vivo Circunstancias no sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Diferir el tratamiento antirrábico.	Adaptar el tratamiento ^(b) en función de los resultados de la vigilancia veterinaria del animal.
Animal vivo Circunstancias sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si la vigilancia veterinaria disipa las dudas iniciales o continuarlo en caso contrario.

^(a) En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia. Según las recomendaciones de la OMS, la duración mínima de la vigilancia veterinaria de los perros y gatos es de 10 días.

^(b) Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la herida: ver tabla 2.

La vacunación de post-exposición debe realizarse bajo control médico, solamente en un centro antirrábico y lo antes posible después de la exposición.

Vacunación de sujetos no inmunizados (sujetos que no han recibido vacunación de pre-exposición)

- Protocolo Essen

Se administran cinco dosis de VERORAB de 0,5 ml los D0, D3, D7, D14 y D28. o

- Protocolo Zagreb (plan 2-1-1)



Administración de cuatro dosis de VERORAB de 0,5 ml: una dosis se administra en el deltoides derecho y una dosis en el deltoides izquierdo el D0 y después una dosis en el deltoides los días 7 y 21 (ver sección « Forma de administración » para información sobre el lugar de administración en niños pequeños).

Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el estado del animal lo permite (ver tabla 3).

Independientemente del protocolo utilizado, deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas en el día D0 en asociación con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (Clasificación OMS, ver tabla 2). La posología de las inmunoglobulinas antirrábicas es la siguiente:

- Inmunoglobulinas humanas antirrábicas..... 20 UI/kg de peso corporal,
- Inmunoglobulinas equinas antirrábicas. 40 UI/kg de peso corporal.

Para mayor información, referirse al Resumen de Características de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas.

De ser posible, se inyectará la vacuna en la zona contralateral a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

En los sujetos inmunodeficientes, ante toda exposición de categoría II (Clasificación OMS, ver tabla 2), se debe igualmente administrar inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna.

Vacunación de sujetos ya inmunizados (vacunación de pre-exposición completa probada)

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace menos de 5 años (vacuna antirrábica de cultivo celular): se administran dos dosis de refuerzo en los días D0 y D3. La administración de inmunoglobulinas antirrábicas no es necesaria.

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace más de 5 años, si está incompleta o en caso de duda, se considera que el sujeto no tiene un estatus de vacunación seguro y se debe instaurar el tratamiento completo de post-exposición (ver « Vacunación de sujetos no inmunizados »).

Si el sujeto es inmunodeficiente, se debe igualmente instaurar el tratamiento completo de postexposición (ver « Vacunación de sujetos no inmunizados »).

Población pediátrica

VERORAB puede administrarse a niños y adultos utilizando la misma posología.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211055854
- Información para prescribir versión 5 allegado mediante radicado No. 20211055854

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.11. OCTANINE F® 250 UI

Expediente : 20098392
Radicado : 20211060544
Fecha : 30/03/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de Factor IX de coagulación humano
Cada mL de la solución reconstituida contiene 50 UI de Factor IX de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes
- Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Pacientes con dieta controlada de sodio

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA	Reacciones adversas	
	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo

*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ μ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.

Vigilancia del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 – 100 (pre- y/post- operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2.0 de enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211060544
- Información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211060544

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:

- **En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR:** Por tratarse de una renovación, allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que, como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.
- **En cuanto a calidad:** Dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.12. OCTANINE F ® 500 UI

Expediente : 20098387
Radicado : 20211060551
Fecha : 30/03/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de Factor IX de coagulación humano
Cada mL de la solución reconstituida contiene 100 UI de Factor IX de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes
- Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Pacientes con dieta controlada de sodio

Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio,

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA	Reacciones adversas	
	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo

*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ μ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.

Vigilancia del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 - 100 (pre- y/post-operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

Población pediátrica

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2.0 de enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211060551
- Información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211060551

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:

- En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR: Por tratarse de una renovación, allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que, como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.
- En cuanto a calidad: Dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.13. OCTANINE F® 1000 UI

Expediente : 20088034
Radicado : 20211060555
Fecha : 30/03/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de Factor IX de coagulación humano
Cada mL de la solución reconstituida contiene 100 UI de Factor IX de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o hacia alguno de los excipientes
- Reducción de trombocitos relacionada con la alergia conocida durante el tratamiento con heparina (trombocitopenia inducida por heparina [HIT] tipo II).

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANINE. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor IX y a la heparina. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y se comuniquen con su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

Después de un tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humana, los pacientes deben ser monitoreados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Ha habido informes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con los productos de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX, de acuerdo con el criterio del médico tratante, deben realizarse bajo observación médica donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica de los primeros signos de coagulopatía trombótica y de consumo debe iniciarse con pruebas biológicas apropiadas al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios, a recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con OCTANINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la detección de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la hepatitis A sin envoltura (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente/repetidamente concentrados de factor IX derivado de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que OCTANINE se administre a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Pacientes con dieta controlada de sodio

Este medicamento contiene hasta 69 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 500 UI, equivalente al 3.45% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto y hasta 138 mg de sodio por 1 vial de OCTANINE 1000 UI, equivalente al 6.9% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Para ser tenido en cuenta por pacientes con una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, picazón, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluido shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa, y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desarrollo de inhibidores del factor IX. Se ha informado el síndrome nefrótico después de un intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se realizó un estudio en 25 niños con Hemofilia B, de los cuales 6 pacientes no fueron tratados previamente y tuvieron una mediana de número de días de exposición a OCTANINE de 38 (rango 8-90). Todos los pacientes tenían un nivel de inhibidor del factor IX de <0.4 BU al inicio del estudio. No se observó inhibidor durante el estudio.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo de preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso del factor IX de alta pureza rara vez se asocia con tales reacciones adversas.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema Estándar de Clasificación de Órganos MedDRA	Reacciones adversas	
	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad	shock anafiláctico
<i>Trastornos vasculares</i>		evento tromboembólico*
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		síndrome nefrótico
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		trombocitopenia inducida por heparina
		pirexia
<i>Investigaciones</i>		anticuerpo anti-factor IX positivo

*Término de nivel más bajo de MedDRA (LLT)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a la cantidad de heparina contenida en OCTANINE, se puede observar una reducción repentina, inducida por alergia, del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100,000/ μ l, o 50% del recuento inicial (trombocitopenia tipo II) en casos raros. En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir entre 6 y 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede establecerse en unas pocas horas después del tratamiento.

Esta forma grave de reducción de plaquetas en sangre puede ir acompañada o resultar en trombosis arterial y venosa, tromboembolismo, trastorno de la coagulación grave (coagulopatía por consumo), necrosis cutánea en el área de inyección, sangrado similar a una picadura de pulga (hemorragias petequiales), púrpura y heces alquitranadas. Si se observan las reacciones alérgicas especificadas, las inyecciones de OCTANINE deben interrumpirse inmediatamente. Se debe advertir al paciente que no use ningún medicamento que contenga heparina en el futuro. Debido a este efecto inducido por la heparina que rara vez ocurre sobre las plaquetas sanguíneas, el recuento de plaquetas en sangre del paciente debe controlarse de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier reacción sospechosa a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos del factor IX de coagulación humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de OCTANINE en pacientes no tratados previamente.

Vigilancia del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor IX en plasma).

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor IX en plasma en un 1% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) (UI/dl) x 0.8

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular a hemorragia oral	20 - 40	Repita cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30 - 60	Repita la infusión cada 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
<i>Cirugía Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<i>Cirugía Mayor</i>	80 - 100 (pre- y/post-operatoria)	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Infusión Continua

No hay suficientes datos disponibles para recomendar la infusión continua de OCTANINE en procedimientos quirúrgicos.

Población pediátrica

En el estudio realizado en 25 niños menores de 6 años, la dosis media administrada por día de exposición fue similar para la profilaxis y el tratamiento del sangrado, es decir, de 35 a 40 UI/kg de peso corporal.

Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2 a 3 ml por minuto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2.0 de enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211060555
- Información para prescribir versión 1.0 de julio 2020 allegado mediante radicado No. 20211060555

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:

- **En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR:** Por tratarse de una renovación, allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que, como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.
- **En cuanto a calidad:** Dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.14. STELARA® 45 MG/0.5 ML

Expediente : 20009810
Radicado : 20201036952 / 20211019401 / 20211040115 / 20211060530
Fecha : 30/03/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 45mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®.

Inmunizaciones

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3

Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común (≥ 1/10)

Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)

Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)

Rara (≥1/10000, <1/1000)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, <u>sinusitis</u> . Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71, 1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica).

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica</u>
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con STELARA®

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA®

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Discontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Discontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Frasco
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, frasco
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, frasco

* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un frasco de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 340 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 65 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015438 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión CCDS Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211040115
- Información para prescribir CCDS Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211040115

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 en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.15 TACHOSIL®

Expediente : 20059137
Radicado : 20191117001 / 20201096342
Fecha : 02/06/2020
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada cm² contiene:

Espónja de colágeno de tendones equinos (vehículo): 2.1 mg

Recubierta con:

Fibrinógeno humano (activo): 5.5 mg

Trombina humana (activo): 2.0 IU

Riboflavina: 18.2 µg

Forma farmacéutica: Matriz adhesiva

Indicaciones:

TachoSil® está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Contraindicaciones:

TachoSil® no se debe aplicar por vía intravascular.

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Solamente para uso local.

No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en cirugía anastomótica gastrointestinal. Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hipersensibilidad de tipo alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: urticaria, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.

Para prevenir el desarrollo de adherencias de tejido en sitios no deseados, asegurar que las áreas de tejido fuera del área de aplicación deseada sean limpiadas adecuadamente antes de la administración de TachoSil® (véase la sección Instrucciones de uso / manipulación, 6.5). Se han reportado eventos de adherencias a tejidos gastrointestinales que conducen a la obstrucción gastrointestinal con el uso en cirugía abdominal llevado a cabo en la proximidad del intestino.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Entre las medidas estándares para la prevención de infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma con el fin de detectar marcadores específicos de infecciones y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus. Lo anterior también se aplica para virus desconocidos y emergentes y para otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Estas medidas pueden no ser suficientes contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Experiencias en ensayos clínicos

Los datos de seguridad obtenidos a partir de ensayos clínicos para TachoSil®, por lo general reflejan el tipo de complicaciones postoperatorias relacionadas con las condiciones quirúrgicas en las que se realizaron los ensayos clínicos y la enfermedad subyacente de los pacientes.

Inmunogenicidad

En raras ocasiones se pueden presentar anticuerpos contra los componentes de productos selladores o hemostáticos de fibrina.

Sin embargo, en un ensayo clínico con TachoSil® en cirugía hepática, aproximadamente el 26% de los 96 pacientes analizados y tratados con TachoSil® desarrollaron anticuerpos contra el colágeno equino. Los anticuerpos contra el colágeno equino después de usar TachoSil® no fueron reactivos con el colágeno humano. Un paciente desarrolló anticuerpos contra el fibrinógeno humano.

No hubo eventos adversos atribuibles al desarrollo de anticuerpos contra el fibrinógeno humano o el colágeno equino.

Los datos clínicos sobre exposición repetida a TachoSil® son muy limitados. Dos individuos, con estado de anticuerpos al colágeno o fibrinógeno desconocido, fueron expuestos nuevamente en un ensayo clínico y no reportaron eventos adversos por agentes inmunes.

Experiencia posterior a la comercialización

Trastornos del sistema inmunitario: Choques anafilácticos, hipersensibilidad

Trastornos vasculares: Trombosis

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales: Obstrucción intestinas (en cirugías abdominales), íleo (en cirugías abdominales)⁴.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Adhesiones¹.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones.

De manera similar a otros productos semejantes u otras soluciones a base de trombina, TachoSil® puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Antes de la aplicación de TachoSil® deben eliminarse dichas sustancias en la mayor medida posible.

Vía de administración: Intralesional

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El uso de TachoSil® está limitado a los cirujanos con experiencia. El número de matrices de TachoSil® que se utilice siempre debe estar determinado en función de las necesidades clínicas del paciente, varía y debe ser apropiado para el tamaño de la herida.

Dosificación

La aplicación de TachoSil® debe ser específico para cada paciente y debidamente determinada por el cirujano tratante. En ensayos clínicos, las dosis individuales han sido habitualmente de 1 a 3 matrices (de 9,5 cm x 4,8 cm); se ha informado de casos en los que se ha aplicado un total de 10 matrices³. En el caso de heridas de menor tamaño, por ejemplo, en cirugía mínima invasiva, se recomienda el uso de matrices de menor tamaño (de 4,8 cm x 4,8 cm o de 3,0 cm x 2,5 cm) o la matriz pre-enrollada (4,8 cm x 4,8 cm).

Poblaciones Especiales de Pacientes

Pacientes pediátricos

En ensayos clínicos con pacientes pediátricos (> 1 mes de edad), se reportaron de una a dos matrices (de 9,5 cm x 4,8 cm) y hasta un máximo de 4 matrices.

Método de administración:

Solamente para uso local. No utilizar por vía intravascular.

Es altamente recomendado que cada vez que se le administre TachoSil® a un paciente, se tome registro del nombre del producto y su número de lote, con el fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

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. 2020002926 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS 3.0 allegado mediante radicado No. 20191117001

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión CCDS 3.0 allegado mediante radicado No. 20191117001

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

3.6.16. BERIGLOBINA-P

Expediente : 49642
Radicado : 20211065526
Fecha : 08/04/2021
Interesado : CSL Behring

Composición:

Cada ml contiene 160 mg de Inmunoglobulina humana normal (pureza mínima del 95%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicaciones para la administración subcutánea (IgSC)

La terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados.
- Infecciones bacterianas recurrentes e hipogammaglobulinemia en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes pre y post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Indicaciones para la administración intramuscular (IgIM)

Profilaxis de la Hepatitis A

En adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

- Profilaxis de pre-exposición, preferiblemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que se desplacen en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A.
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición al virus de la Hepatitis A (HAV).

También se deben tener en cuenta otras guías oficiales sobre el uso adecuado en la profilaxis de la hepatitis A.

Para la profilaxis de la hepatitis A a largo plazo, se recomienda la vacunación.

Tratamiento de mucositis radiogénica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BERIGLOBINA P no debe ser administrado intravascularmente.

Tampoco se debe administrar intramuscularmente en casos de trombocitopenia grave y otros trastornos de la homeostasis.

Precauciones y advertencias:

Si BERIGLOBINA P se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.

La velocidad de perfusión recomendada, debe seguirse rigurosamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer muy frecuentemente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o raramente, cuando se cambia de inmunoglobulina humana normal o cuando ha pasado un intervalo largo de tiempo desde la infusión previa.

Las complicaciones potenciales asociadas con la administración subcutánea a menudo se pueden evitar por:

- Inyectar inicialmente el producto lentamente (10 ml/h)

Garantizar que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión. En particular, pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, pacientes que pasaron de un producto alternativo o cuando no se administra a intervalos regulares, deben ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar potenciales signos adversos.

El resto de pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacciones adversas, debe reducirse la tasa de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos de IgG subcutáneas sigue siendo la única opción, deben ser tratados con BERIGLOBINA P sólo bajo estricta supervisión médica.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

El uso de inmunoglobulinas se ha asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los pacientes deben ser hidratados suficientemente antes

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos vasculares, pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes hipovolémicos graves, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta de aliento, dolor e hinchazón de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y así como de que contacten con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado el síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas comienzan generalmente dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento. La suspensión del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de SMA dentro de varios días, sin secuelas.

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que pueden abarcar dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

Información importante sobre algunos de los componentes de BERIGLOBINA P.

Este medicamento contiene hasta 110 mg (4,78 mmol) de sodio por dosis (75 kg de peso corporal) si se administra la dosis diaria máxima (11,25 g = 70,3 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencia en pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo la prueba directa de antiglobulina (prueba DAT, test de Coombs directo).

Agentes Transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis individuales de las donaciones y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como frente a los virus no encapsulados virus hepatitis A (VHA) y los virus parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido en anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre BERIGLOBINA P, se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un seguimiento entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una disminución repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a una administración previa.

Pueden ocurrir con frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección: inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, moretones y sarpullidos.

Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de Término Preferente).

La categorización de la frecuencia se ha aplicado a las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos. Sin embargo, para las reacciones adversas recogidas de la experiencia post-comercialización no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia ya que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto. A estas reacciones se les ha asignado la frecuencia "no conocida".

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de Reacciones Adversas (RA) con BERIGLOBINA P:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo disminución de la presión arterial)	Frecuente [‡]	No conocida
	Shock anafiláctico/reacción anafiláctica (incluyendo disnea, reacción cutánea)	No conocida	No conocida
Sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente [‡]	Frecuente [‡]
	Sincope, mareo	Frecuente [‡]	No conocida
Trastornos cardiacos	Trastorno cardiovascular [†]	No conocida	No conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)	No conocida	(---)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Frecuente [‡]	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente [‡]	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda [§]	Frecuente [‡]	No conocida
	Artralgia	No conocida	No conocida

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección [§]	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón de la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección [§]	Muy frecuente	No conocida
	Urticaria en la zona de inyección [†]	(---)	No conocida
	Pirexia	Frecuente [‡]	Frecuente [‡]
	Escalofríos, malestar general	Frecuente [‡]	No conocida

[‡] Reportado en casos aislados de ensayos clínicos.

[†] Trastorno cardiovascular, en particular si el producto ha sido inyectado por vía intravascular de forma involuntaria.

^{||} Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

[§] En un estudio clínico con administración s.c frecuente, las reacciones locales en la zona de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema, calor, prurito, cardenales, erupción) disminuyeron muy rápidamente con las diez primeras perfusiones, cuando los pacientes se acostumbraron a la forma de tratamiento s.c.

[†] Urticaria en el sitio de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Urticaria en el lugar de inyección solamente se ha observado con la administración i.m. Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

Interacciones:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir, durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben comprobar el estado de sus anticuerpos.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La terapia de reemplazo debe ser iniciada y controlada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

Posología

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Terapia de reemplazo

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo, la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética de la dosis. Los siguientes regímenes de dosis se dan como una guía.

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g / l y estar dentro del intervalo de referencia de suero IgG para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg (1.3 a 3.1 ml / kg) por peso corporal. Puede ser necesario dividir durante varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g / kg.

Una vez se han alcanzado los niveles de IgG en el estado estacionario, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) para llegar a una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g / kg. Cada dosis individual puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y el objetivo para los niveles valle más altos.

Profilaxis de la hepatitis A

El producto se administra por vía intramuscular.

Para lograr un nivel de protección mínima de 10 mIU/ml con IgM con un contenido mínimo de anticuerpos VHA de 100 UI/ml, se recomienda la siguiente dosis:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La profilaxis de pre-exposición en individuos no vacunados que se desplazaran en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A (profilaxis a corto plazo):

Para estancias en áreas endémicas durante menos de tres meses: 0,17 ml/kg de peso corporal (administrada preferiblemente en combinación con la vacunación)

- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición: 0,17 ml/kg de peso corporal.

Terapia de mucosis radiogénica

El producto se administra por vía intramuscular.

Inicialmente 10 ml (1600 mg), después 2 días 5 ml (800 mg) y después 2 días más otra vez 5 ml (800mg).

El tratamiento se puede repetir tantas veces como sea necesario.

Población pediátrica:

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos, debido a que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y ajustado a la evolución clínica en indicaciones de terapia de sustitución.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Inserto versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Declaración sucinta Basado en CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Instructivo de uso Basado en CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526

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

3.6.17. GENOTROPIN 12 MG (36 UI) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972058
Radicado : 20211077373
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Somatropina 12 mg (36 UI). Somatropina recombinante para reconstituir a 1 mL equivalente a 36 UI

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la Deficiencia de la hormona de crecimiento.

Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (Síndrome de Turner).

Desórdenes de crecimiento en niños en la pre pubertad con insuficiencia renal crónica,

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento,

Indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el re atrapamiento (catch-up) de talla a los 2 años de edad.

La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader-Willi.

Contraindicaciones:

No se debe usar cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con somatropina. Somatropina no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con somatropina a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismos múltiples por accidente, ni a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Dos estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes adultos sin deficiencia de la hormona de crecimiento (n = 522) con las patologías descritas anteriormente, revelaron un importante aumento de la mortalidad (41.9% contra 19.3%) entre los pacientes tratados con Somatropina (dosis 5.3 u 8 mg/día (16 ó 24 IU)), comparado con los que recibían placebo.

Genotropin se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa o portadores de deterioro respiratorio severo. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

La introducción del tratamiento con somatropina puede dar como resultado la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1) y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascararse y puede requerirse un reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o estrés, luego del inicio del tratamiento con somatropina.

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógenos orales, puede ser necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de factor de crecimiento insulínico I (IGF - I) dentro del rango normal apropiado para la edad. Por el contrario, si una mujer con somatropina interrumpe el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona de crecimiento y / o efectos secundarios.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la enfermedad.

En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento.

Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi. En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

- Fertilidad, embarazo y lactancia.

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado evidencia de efectos dañinos al feto. Sin embargo, no existen estudios en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la somatropina se puede utilizar durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Durante el embarazo normal, los niveles de hormona de crecimiento hipofisaria caen de forma marcada después de la semana 20 de gestación, y se reemplaza casi en su totalidad por la hormona de crecimiento placentaria en la semana 30. Por lo tanto, no es probable que se necesite continuar con la terapia de reemplazo con somatropina en mujeres con deficiencia de hormona de crecimiento durante el tercer trimestre del embarazo.

No se sabe si la somatropina se excreta en la leche materna, pero es extremadamente improbable la absorción de proteína intacta del tracto gastrointestinal del infante.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar maquinaria.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento**

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Infrecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia†			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Erupción** Prurito** Urticaria**			
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección‡					Edema periférico* Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatotropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema facial* Reacción en el sitio de inyección‡
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica



Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción**				Furto** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico, Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.



Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Rash** Urticaria**	Prurito*			Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

**Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW**

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema periférico*				Edema facial * Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*					Reacción en el sitio de inyección§ Edema Facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños. Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia postcomercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader- Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) deben tener su terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben controlar su crecimiento cuidadosamente para evaluar el impacto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces.

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.

En mujeres que reciben reemplazo oral de estrógeno, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m ² superficie corporal	IU/m ² superficie corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025–0.035	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045–0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045–0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035–0.067	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento.

Acta No. 12 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con GHD de inicio en adultos, comience con una dosis baja, 0,15 - 0,3 mg (0.45 a 0.90 UI) / día. La dosis debe aumentarse gradualmente según lo determinado por la concentración de IG F - I. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden guiar el ajuste gradual de la dosis. Se reconoce que hay pacientes con G HD que no normalizan los niveles de IGF-I a pesar de una buena respuesta clínica, y por lo tanto no requieren incremento de dosis. La dosis de mantenimiento rara vez supera los 1,0 mg por día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que hombres, con hombres que muestran una sensibilidad creciente a IGF-I a lo largo del tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente las que toman reemplazo de estrógeno por vía oral reciben un tratamiento insuficiente, mientras que los hombres reciben un tratamiento excesivo.

Por lo tanto, la exactitud de la dosis de hormona de crecimiento debe controlarse cada 6 meses. Como la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las necesidades de dosis son reducidas. En pacientes mayores de 60 años, la terapia debe comenzar con una dosis de 0.1 -0,2 mg por día y debe aumentarse lentamente según los requisitos del paciente individual. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez supera los 0,5 mg por día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDSv9.0_12Ago2019 allegado mediante radicado No. 20211077373
- Información para prescribir versión CDSv9.0_12Ago2019 allegado mediante radicado No. 20211077373

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

3.6.18 XEOMIN® LD₅₀ 100 UNIDADES

Expediente : 20087694
Radicado : 20201071267 / 20201091515 / 20211047251 / 20211076630
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Merz Pharmaceuticals GMBH

Composición : Cada vial contiene: toxina botulínica tipo A (150KD)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías por su acción como agente inhibidor de la liberación de Acetilcolina presináptica.

Indicaciones dermatológicas: Xeomin® está indicado para el tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, hiperhidrosis focal axial y palmar.

Indicaciones neurológicas: Xeomin® está indicado en:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Oftalmología: Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología; parálisis cerebral, tremor, espasticidad, distonías, mioclonías, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica, Urología: hiperactividad del músculo destructor de la vejiga.
- Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.. Traumatología/ ortopedia: Padecimientos espásticos,, dolor en espalda y cuello y espina dorsal asociados a contracturas Posterior a ataque de espasticidad de las extremidades superiores en los adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de los excipientes.

Trastornos generalizados por la actividad muscular (miastenia gravis, Lambert -Eaton - síndrome de Down).

Presencia de infección o inflamación en los lugares de inyección.

Aún no se han llevado a cabo estudios adecuados con dosificación para pacientes geriátricos. la selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de Xeomin® en el tratamiento de blefaroespasmos, espasmo hemifacial o distonía cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. la seguridad y eficacia de Xeomin® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

General

Antes de administrar Xeomin®, el médico debe familiarizarse con las características anatómicas del paciente y de cualquier alteración de la anatomía del paciente, causada por intervenciones quirúrgicas anteriores.

Tener cuidado para asegurar que Xeomin® no sea inyectado en algún vaso sanguíneo.

XEOMIN debe ser usado con precaución:

- si existen trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben terapia anticoagulante u otras sustancias en dosis anticoagulantes
- en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
- en pacientes con otras enfermedades que provocan una disfunción neuromuscular periférica
- en músculos específicos que muestran una debilidad o atrofia pronunciada.

- Indicaciones dermatológicas

Si los puntos propuestos para la inyección son marcados con un lápiz, el producto no debe ser inyectado a través de la marca del lápiz ya que podría ocurrir un efecto de tatuado permanente.

Acta No. 12 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Líneas glabellares

Para reducir el riesgo de blefaroptosis, deben evitarse las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior y en la porción craneal del músculo orbicular de los ojos. Las inyecciones en el músculo corrugador deben hacerse en la parte central del músculo, y en la porción central del vientre muscular al menos 1 cm por encima del borde óseo de la cuenca del ojo.

Líneas laterales periorbitales

Deben evitarse las inyecciones demasiado cerca del músculo cigomático mayor para evitar la ptosis labial.

Líneas horizontales en la frente

Debe evitarse la parálisis de las fibras musculares inferiores al inyectar XEOMIN cerca del borde orbital para reducir el riesgo de ptosis de ceja.

- Indicaciones neurológicas:

Para el tratamiento de la distonía cervical y de la espasticidad del miembro superior y el efecto posterior a ataques de espasticidad, xeomin® debe inyectarse con precaución, cuando se inyecta en los sitios cercanos a las estructuras sensibles, como la arteria carótida, ápices pulmonares y el esófago.

Distonía cervical (Tortícolis espasmódica)

Se debe informar a los pacientes de que las inyecciones de XEOMIN para el tratamiento de la tortícolis espasmódica pueden causar disfagia en grado de leve a grave con riesgo de aspiración y disnea. Puede ser necesaria una intervención médica (por ejemplo, en forma de sonda de alimentación gástrica).

En general, la limitación de la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 unidades puede disminuir la aparición de disfagia.

Los pacientes con menor masa muscular en el cuello, o los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoides corren un mayor riesgo.

Blefaroespasma

Deben evitarse las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior para reducir la aparición de ptosis. La diplopía puede desarrollarse a consecuencia de la difusión de la neurotoxina botulínica tipo A en el músculo oblicuo inferior. Esta reacción adversa puede reducirse si se evitan las inyecciones en la parte interna del párpado inferior.

Debido a sus efectos anticolinérgicos, XEOMIN debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo estrecho.

Una disminución del parpadeo tras la inyección de productos de la toxina botulínica en el músculo orbicular puede provocar la exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos de los nervios craneales (nervio facial).

Se produce fácilmente equimosis en los tejidos blandos del párpado. La aplicación inmediata de una compresión suave en el punto de inyección puede reducir este riesgo.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto local y distante de la difusión de la toxina

Algunos efectos adversos pueden ocurrir con inyecciones inadecuadas de Toxina botulínica tipo A, ya que pueden paralizar temporalmente algún grupo de músculos cercanos.

Se han notificado reportes de efectos adversos que pueden estar relacionados con la difusión de la toxina botulínica en puntos distantes del punto de inyección (ver la sección de efectos adversos).

Al tratar las indicaciones neurológicas algunas de estas reacciones adversas pueden poner en peligro la vida y ha habido reportes de muerte.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada.

Se recomienda a los pacientes y cuidadores buscar asistencia médica inmediata en caso de que se presenten alteraciones al deglutir, del habla o de la respiración.

Se ha informado de la existencia de disfagia tras la inyección en sitios distintos de la musculatura cervical.

Desórdenes neuromusculares pre-existentes

Los pacientes con alteraciones neuromusculares pueden correr un mayor riesgo de debilidad muscular excesiva, en particular cuando se les trata por vía intramuscular. El uso de la toxina botulínica debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al riesgo.

Generalmente los pacientes con un historial de disfagia o aspiración deben tratarse con precaución cuando han sido tratados por blefarospasmo, espasmo hemifacial, espasticidad. Se debe tener extrema precaución al tratar a los pacientes por distonía cervical.

No se recomienda el tratamiento con XEOMIN en pacientes con un historial de disfagia o aspiración.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con productos de toxina botulínica. Si se producen reacciones graves (por ejemplo, reacciones anafilácticas) y/o reacciones inmediatas de hipersensibilidad, se debe instituir una terapia médica apropiada.

Formación de anticuerpos

Como en todas las terapias con proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad. La administración demasiado frecuente puede incrementar el riesgo de formación de anticuerpos, el cual puede resultar en una falla del tratamiento aun cuando el producto sea usado para tratar otras indicaciones.

Población pediátrica

Para el tratamiento de la espasticidad en niños, XEOMIN sólo debe utilizarse en niños/adolescentes de 12 años de edad o más. Muy rara vez se han notificado reportes espontáneos de una posible difusión distante de la toxina en el caso de preparaciones de toxina botulínica tipo A en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue excesiva a la recomendada para estos productos.

Ha habido raros informes espontáneos de muertes algunas veces asociadas con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con productos de toxina botulínica, incluyendo después del uso fuera de indicación (por ejemplo, en la zona del cuello). Se debe tener extrema precaución al tratar a pacientes pediátricos que tengan una debilidad neurológica significativa, disfagia o que tengan antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

El tratamiento en pacientes con un estado de salud deficiente debe administrarse únicamente si se considera que el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos.

Reacciones adversas:

Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria. Estas pueden estar relacionadas al principio activo, al procedimiento de la inyección, o ambas.

Efectos adversos independientes de la indicación

Efectos adversos relacionados a la aplicación

Como es de esperarse, cualquier procedimiento de inyección puede estar asociado a dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, inflamación / edema, eritema, prurito, infección localizada, hemorragia y/o hematoma pueden estar asociados a la inyección de XEOMIN.

El dolor y/o la ansiedad relacionada con la aguja, puede dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria, náuseas, tinnitus y síncope.

Efectos adversos de la clase de sustancia activa (toxina botulínica tipo A)

La debilidad muscular localizada es uno de los efectos farmacológicos esperados de la Toxina botulínica

Difusión de la Toxina

Raramente se ha informado que las reacciones adversas relacionadas con la diseminación de toxinas alejadas del sitio de administración produzcan síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica (debilidad muscular excesiva, disfagia y neumonitis por aspiración con desenlace fatal en algunos casos). Las reacciones adversas como estas no se pueden descartar por completo con el uso de XEOMIN al tratar las indicaciones estéticas.

Reacciones de hipersensibilidad

Algunas reacciones de hipersensibilidad serias y/o inmediatas se han producido incluyendo anafilaxia, enfermedades séricas, urticaria, edema del tejido blando y disnea, han sido reportadas raramente. Algunas de esas reacciones han sido reportadas con el uso del complejo de Toxina botulínica tipo A convencional, sola o en combinación con otros productos conocidos que causan reacciones similares.

Experiencia post-comercialización con XEOMIN

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (lejanos al punto de inyección), eritema, prurito, salpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar (disnea).

Reacciones adversas dependientes de la indicación.

Sobre la base de la experiencia clínica, a continuación, se ofrece información sobre la frecuencia de las reacciones adversas para cada una de las indicaciones. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera:

muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Líneas glabellares

Tabla 8: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas glabellares.

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:</i>	<i>Poco común:</i>	Hematoma en el lugar de la inyección, síntomas parecidos a la influenza, sensibilidad (local), fatiga, dolor en el lugar de la inyección, molestia (sensación
		de pesadez en el párpado o la ceja)
<i>Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:</i>	<i>Común:</i>	Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
	<i>Poco común:</i>	asimetría facial (asimetría de la ceja), espasmos musculares (encima de las cejas)
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	<i>Común:</i>	Dolor de cabeza
<i>Trastornos del ojo:</i>	<i>Poco común:</i>	edema palpebral, visión borrosa, ptosis palpebral
<i>Trastornos en piel y tejido subcutáneo:</i>	<i>Poco común:</i>	prurito, ptosis de ceja
<i>Infecciones e infestaciones:</i>	<i>Poco común:</i>	nasofaringitis
<i>Trastornos vasculares:</i>	<i>Poco común:</i>	hematoma

Líneas laterales periorbitales

Tabla 9: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas laterales periorbitales

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:</i>	<i>Común:</i>	Hematoma en el lugar de la inyección
<i>Trastornos del ojo:</i>	<i>Común:</i>	Edema palpebral, ojo seco



Líneas faciales superiores

Tabla 10: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas faciales superiores

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Hematoma en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, molestia (sensación de pesadez en la zona frontal)
Trastornos del ojo:	Común:	Ptosis palpebral, ojo seco
Trastornos del sistema nervioso:	Muy común:	Dolor de cabeza
	Común:	Hipoestesia
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Común:	Ptosis de ceja
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	asimetría facial, Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
Trastornos gastrointestinales:	Común:	náuseas

Distonía cervical (torticollis espasmódica)

El tratamiento de la torticollis espasmódica puede causar disfagia con diferentes grados de severidad, con el potencial de aspiración, que puede requerir una intervención médica. La disfagia puede persistir durante dos a tres semanas después de la inyección, pero un caso ha sido reportado en el que duró meses. La disfagia parece depender de las dosis.

Tabla 11: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con distonía cervical (torticollis espasmódica)

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos gastrointestinales:	Muy común:	Disfagia
	Común:	Sequedad de boca, náuseas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Dolor en el lugar de la inyección, astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	Dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso:	Común:	Dolor de cabeza, presíncope, mareos
	Poco común:	Trastornos del habla
Infecciones e infestaciones:	Común:	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:	Poco común:	Disfonía, disnea
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Común:	hiperhidrosis
	Poco común:	Salpullido

**Blefarospasmo**

Tabla 12: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con blefarospasmo

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
Trastornos del sistema nervioso:	<i>Poco común:</i>	Dolor de cabeza, parálisis facial
Trastornos del ojo:	<i>Muy común:</i>	Ptosis palpebral
	<i>Común:</i>	Ojos secos, visión borrosa, deficiencia visual
	<i>Poco común:</i>	Diplopia, aumento de lagrimeo
Trastornos gastrointestinales:	<i>Común:</i>	Sequedad de boca
	<i>Poco común:</i>	Disfagia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	<i>Común:</i>	Dolor en el lugar de la inyección
	<i>Poco común:</i>	Fatiga
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	<i>Poco común:</i>	Debilidad muscular
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	<i>Poco común:</i>	Salpullido

Espasticidad del miembro superior (adultos)

Tabla 13: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con espasticidad del miembro superior (adultos)

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
Trastornos gastrointestinales:	<i>Poco común:</i>	Sequedad de boca, náuseas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	<i>Poco común:</i>	Astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	<i>Poco común:</i>	Debilidad muscular, dolor en la extremidad, mialgia
Trastornos del sistema nervioso:	<i>Poco común:</i>	Dolor de cabeza, hipoestesia

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

El empleo concomitante de Xeomin® con antibióticos aminoglucósidos u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, los relajantes musculares de tipo tubocurarina), deberán usarse con precaución, ya que estos agentes podrían potenciar el efecto de la toxina.

Además, cuando se utiliza para el tratamiento de la sialorrea crónica, la irradiación a la cabeza y el cuello y/o la administración concomitante de anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, glicopironio, escopolamina) podría aumentar el efecto de la toxina.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Indicaciones dermatológicas

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente de 0.04 a 0.1 ml, dependiendo de la dilución.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las posibles diluciones de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones estéticas se indican en la siguiente tabla:

Tabla 1: Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones estéticas:

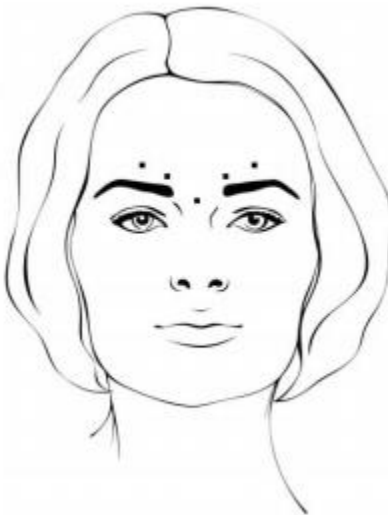
Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente agregado (cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) solución para inyección)	
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml

Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 3 meses.

Líneas glabellares

Se recomienda un volumen de inyección: 0,1 ml (4 unidades) para los 5 sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus.

Dosis total: entre 20-30 unidades pueden ser administradas de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.



La mejoría de las líneas glabellares ocurre aproximadamente dentro de los 2 o 3 días siguientes a la aplicación.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Líneas laterales periorbitales (líneas del canto lateral)

Esquema de 3 puntos de inyección

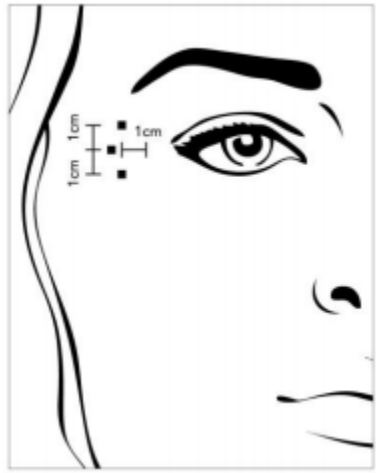
Se recomienda un volumen de inyección de 0.1 ml (4 unidades) bilateralmente en cada uno de 3 sitios de inyección:

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una inyección aproximadamente 1 cm lateral del (9:00/3:00) de la posición del reloj del músculo orbicular del ojo)

Dos inyecciones aproximadamente 1 cm por arriba y debajo del área de la primera inyección (10:00/02:00 de la posición del reloj a 08:00/04:00 de la posición del reloj, respectivamente).



Esquema de 4 puntos de inyección

Se recomienda un volumen de inyección de 0,075 ml (3 unidades) bilateralmente en cada uno de los 4 sitios de inyección:

Marcar a 1 cm desde el borde orbital óseo.

Las primeras dos inyecciones aproximadamente 0,5 cm arriba y debajo de este punto (02:30/09:30 de la posición del reloj a 03:30/08:30 de la posición del reloj respectivamente del músculo orbicular del ojo).

Dos inyecciones aproximadamente a 1 cm arriba y debajo del primer punto marcado.



Dosis de 12 unidades por cada lado (dosis total: 24 unidades) pueden ser administradas.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



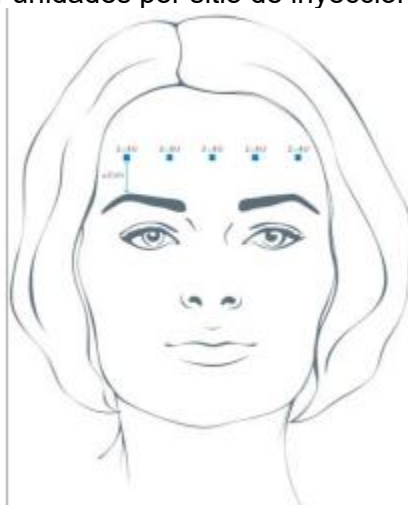
La mejoría de las líneas laterales periorbitales ocurre dentro de los 6 primeros días. Efecto máximo: se percibe normalmente en el día 14. Usualmente el efecto dura hasta 4 meses después de la aplicación; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Líneas horizontales en la frente

Dosis total: de 10 a 20 unidades pueden ser administradas de acuerdo a las necesidades individuales de los pacientes.

Dosis por sitios de inyección:

- 10 a 20 unidades en el músculo frontalis en cinco sitios de inyección alineados horizontalmente por lo menos 2 cm arriba del borde orbitario
- 2 unidades, 3 unidades, o 4 unidades por sitio de inyección, respectivamente.



Mejoría de las líneas horizontales en la frente: usualmente dentro de los 7 primeros días.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la aplicación; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Indicaciones neurológicas

General

Para el tratamiento de indicaciones neurológicas, la dosis óptima, frecuencia y número de sitios de inyección en el músculo(s) tratado(s) deben ser individualizados para cada paciente y determinados por el profesional de la salud. Se debe hacer una valoración de la dosis.

Posibles diluciones para el tratamiento de indicaciones neurológicas se indican en la siguiente tabla: Tabla 2: Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones neurológicas

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente añadido (cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) solución para inyección)		
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades	Frasco con 200 unidades
40 unidades	0.125 ml	0.25 ml	0.5 ml
20 unidades	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 unidades	0.5 ml	1 ml	2 ml
8 unidades	0.625 ml	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml	4 ml
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml	5 ml
2.5 unidades	2 ml	4 ml	No aplica
2 unidades	2.5 ml	5 ml	No aplica
1.25 unidades	4 ml	No aplica	No aplica

Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0,1 a 0,5 ml por punto de inyección. Normalmente, la dosis estándar administrada es de hasta 200 unidades por sesión de tratamiento y la dosis total no debe exceder las 300 unidades.

No deberán administrarse más de 50 unidades en ningún punto de inyección.

Xeomin® es usualmente inyectado en los músculos esternocleidomastoideos, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza y/o el músculo del trapecio. Esta lista no es exhaustiva, ya que cualquiera de los músculos responsables del control de la posición de la cabeza puede ser afectado y, por lo tanto, requerir tratamiento.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce dentro de los siete días posteriores a la inyección. El efecto de cada tratamiento dura generalmente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta.

Los intervalos del tratamiento estarán determinados sobre la base de la necesidad actual de cada paciente.

Se puede lograr un mayor beneficio para el paciente si se vuelve a tratar cuando los síntomas vuelven a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosis, la técnica de inyección y otras variables. Por lo general, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos más largos clínicamente indicados entre inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es inferior a 12 semanas, la siguiente inyección puede administrarse antes, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio. Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de las 12 semanas no indica una necesidad general de reinyección regular más temprana. Si es necesario reducir el intervalo entre inyecciones, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

1. Petición activa del paciente
2. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
3. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior
4. La dosis no debe aumentarse cuando se reduce el intervalo. En caso de que los intervalos se reduzcan por debajo de las 12 semanas, se debe realizar una estrecha vigilancia de las reacciones adversas. En un

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio clínico controlado Xeomin® ha sido eficaz y bien tolerado cuando es inyectado en intervalos de 6 y 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Blefarospasmo

El volumen de inyección y la dosis inicial recomendada es de: 1,25 a 2,5 unidades (0,05 - 0,1 ml) por punto de inyección.

La dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades por ojo.

Para pacientes nuevos, la dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades por ojo.

Normalmente, la dosis total no deberá ser superior a 100 unidades por sesión de tratamiento y 50 unidades por ojo.

Xeomin® se inyecta en las partes medial y lateral del músculo orbicular del ojo, en el párpado superior y en la región lateral del músculo orbicular del ojo del párpado inferior. También pueden inyectarse en otros lugares de la región de la frente, del músculo orbicular y de la región superior de la cara, si los espasmos musculares en estas zonas interfieren con la visión.

En los casos de blefarospasmo unilateral las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados como en el caso del blefarospasmo unilateral.

La mediana de tiempo hasta el comienzo de la acción se observa dentro de los cuatro días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento generalmente dura de 3 a 5 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta en cada paciente.

Los intervalos del tratamiento estarán determinados sobre la base de la necesidad actual de cada paciente.

Se puede lograr un mayor beneficio para el paciente si se vuelve a tratar cuando los síntomas vuelven a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosis, la técnica de inyección y otras variables. Por lo general, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos más largos clínicamente indicados entre inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es inferior a 12 semanas, la siguiente inyección puede administrarse antes, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio. Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de las 12 semanas no indica una necesidad general de reinyección regular más temprana. Si es necesario reducir el intervalo entre inyecciones, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

4. Petición activa del paciente
5. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
6. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior

La dosis no debe aumentarse cuando se reduce el intervalo. En caso de que los intervalos se reduzcan por debajo de las 12 semanas, se debe realizar una estrecha vigilancia de las reacciones adversas. En un estudio clínico controlado Xeomin® ha sido eficaz y bien tolerado cuando es inyectado en intervalos de 6 y 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espasticidad del miembro superior (adultos)

Volumen de inyección por punto de inyección: aproximadamente de 0.2 a 1 ml (puede ser excedido a 1.5 ml en determinados casos).

La dosis exacta, frecuencia y el número de puntos de inyección se deben ajustar en forma individual según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad y de la presencia de debilidad muscular local.

Tabla 3: Dosis de tratamiento por músculo:

<u>Patrón clínico</u> <i>Músculo</i>	<u>Unidades</u> <u>(Rango)</u>	<u>Número de puntos de</u> <u>inyección por músculo</u>
<u>Puño cerrado:</u>		
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	25-100	2
<i>Flexor profundo de los dedos</i>	25-100	2
<u>Muñeca flexionada:</u>		
<i>Flexor radial del carpio</i>	25-100	1-2
<i>Flexor cubital del carpio</i>	20-100	1-2
<u>Codo flexionado:</u>		
<i>Supinador largo</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Braquial anterior</i>	25-100	1-2
<u>Antebrazo en pronación:</u>		
<i>Pronador cuadrado</i>	10-50	1
<i>Pronador Redondo</i>	25-75	1-2
<u>Pulgar pegado a la palma:</u>		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10-50	1
<i>Abductor del pulgar</i>	5-30	1
<i>Flexor corto del pulgar / Oponente del pulgar</i>	5-30	1
<u>Hombro rotado internamente/extendido/aducido:</u>		
<i>Deltoides, porción clavicular</i>	20-150	1-3
<i>Dorsal ancho</i>	25-150	1-4
<i>Pectoral mayor</i>	20-200	1-6
<i>Subescapular</i>	15-100	1-4
<i>Redondo mayor</i>	20-100	1-2

No se deben administrar más de 250 unidades a los músculos del hombro.

La dosis total recomendada para el miembro superior no debe exceder las 500 unidades por sesión de tratamiento.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce dentro de los cuatro días posterior a la inyección. El efecto máximo de mejoría del tono muscular se produjo a las 4 semanas. En general el efecto del tratamiento dura hasta 28 semanas.

No se deben repetir las inyecciones en intervalos menores a 12 semanas.

Los intervalos de tratamiento deben ser determinados con base en la necesidad clínica actual de cada paciente.

Población pediátrica



No se ha establecido la seguridad y eficacia de XEOMIN para el tratamiento de la espasticidad en niños menores de 2 años y en indicaciones distintas de la espasticidad en la población pediátrica.

Tabla 7: Datos clínicos disponibles actualmente por indicación

Líneas faciales superiores (líneas glabellares, líneas laterales periorbitales, líneas horizontales de la frente)	≥18 años
Espasticidad del miembro inferior y superior	≥2 años
Distonía cervical/Blefarospasmo y espasmo hemifacial	≥18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016875 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211047251
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211047251

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.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. STRENSIQ 40 MG /ML SOLUCION PARA INYECCION STRENSIQ 100 MG /ML SOLUCION PARA INYECCION

Radicado : 20211062391
Fecha : 05/04/2021
Interesado : Audifarma S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de Asfotasa alfa
Cada mL de solución contiene 100 mg de Asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a la indicación del producto Strensiq (Asfotasa Alfa), en el sentido de aclarar si los pacientes con resultados favorables al tratamiento con el producto Strensiq podrán continuar con dicho tratamiento después de los 12 años, lo anterior teniendo en cuenta las consideraciones de la correspondencia remitida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación aceptada en Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.1 es suficientemente clara

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y refleja los pacientes incluidos en los estudios de soporte de la aprobación de la evaluación farmacológica. Si algún interesado desea solicitar ampliación del grupo etario o uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS), se debe seguir el trámite establecido para ello (Decretos 677 de 1995, 1782 de 2014 y Resolución 1885 de 2018).

“Indicaciones:

Asfotasa alfa está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético.

Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.”

3.7.2. FÓRMULAS DE MÚLTIPLES MICRONUTRIENTES EN EMBARAZO

Radicado : 20211063640

Fecha : 06/04/2021

Interesado : Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se acepten las fórmulas de múltiples micronutrientes como medicamentos para prevención de complicaciones durante el embarazo, el parto y postparto inmediato; y que en caso de continuar considerándose suplementos se retire de los empaques la frase “no consumir durante el embarazo y la lactancia” que representa una contradicción para un producto farmacológico aprobado como suplemento multivitamínico prenatal.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos de las Actas No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.1., Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.4 y Acta 34 de 2018 de la SEM, numeral 3.3.13., en el sentido de considerar como suplementos alimentarios a los productos que contengan asociaciones de múltiples vitaminas y/o minerales y/o oligoelementos y/o ácidos grasos poliinsaturados.

A la luz del estado del arte, la Sala no encuentra razones o evidencia para indicaciones terapéuticas específicas para preparados multivitamínicos, teniendo en cuenta la diversidad de sustancias que contienen, que no están dirigidas a un tratamiento particular, por tanto, a la luz de la normativa colombiana, no pueden ser considerados medicamentos.

En casos de déficit vitamínico específico, el tratamiento debe realizarse con la sustancia deficitaria. En casos de déficit de múltiples vitaminas, como correspondería a un cuadro de desnutrición, el abordaje integral implica la mejora de la ingesta alimentaria que no se resuelve con preparados farmacéuticos.

La Sala considera inconveniente la comercialización de suplementos multivitamínicos orientados a las mujeres gestantes o en lactancia o cuyo nombre de marca así lo sugiera, por cuanto implica un mensaje terapéutico engañoso y está explícitamente expresado en el Decreto 3863 de 2008, artículo 21. *“Información del rotulado. El envase o empaque de los suplementos dietarios, deben tener un rótulo o etiqueta que contenga como mínimo la siguiente información”*. Numeral 2, literal i *“no consumir en estado de embarazo y lactancia”*.

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala no está en contra de la permanencia de estos productos en el mercado, sino que se aplique la condición que normativamente les corresponde, que es la de suplemento alimentario, no de medicamento.

3.7.3. SOFOSBUVIR 400 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20139322
Radicado : 20201141860 / 20211025987
Fecha : 14/08/2020 // 16/02/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios / Lloreda & Camacho

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de Sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio del radicado No. 20201101982, remitida por CIPLA LTD asociada al principio activo Sofosbuvir.

Asimismo, el interesado Lloreda & Camacho mediante derecho de petición radicado No. 20211025987 solicita que en virtud del procedimiento de revisión de oficio ya iniciado se adopten de forma oportuna las decisiones pertinentes, y ajustadas a derecho, para que se respete y se haga efectivo el derecho a la protección de datos otorgada a Gilead Sciences en Colombia, de tal forma que, tal y como lo establece la legislación vigente, ningún tercero pueda tener una autorización sanitaria de comercialización hasta tanto la protección de datos otorgada no haya expirado.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que sofosbuvir es una molécula protegida de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002, adicionalmente, una vez revisada la información allegada con radicado No. 20201141860, la Sala considera que la información presentada no corresponde a estudios propios del desarrollo estructural y analítico sobre las características de la molécula sofosbuvir y a estudios preclínicos completos que sustenten el paso a los estudios clínicos.

La Sala considera que la información publicada, aportada para este caso, no es suficiente para dar lugar a aprobación a un tercero a la luz de la normativa colombiana.

3.7.4. LOBPA ® 125MG LOBPA ® 75MG LOBPA ® 100MG

Expediente : 20188412 / 20188428 / 20188429
Radicado : 20201164219 / 20211079099
20201164489 / 20211078403
20201164492 / 20211078933
Fecha : 22/04/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios / Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 125 mg de Palbociclib

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cápsula contiene 75 mg de Palbociclib
Cada cápsula contiene 100 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto en cuanto a la evaluación de la respuesta al requerimiento realizado en visita a las instalaciones del fabricante de los productos en referencia, si la misma soporta la solicitud de los Registros Sanitarios del competidor, en estudio bajo los expedientes 20188412, 20188428 y 20188429, y si se apoya de manera directa o indirecta en la información del innovador, que hoy cuenta con Registro Sanitario y protección de datos vigente.

CONCEPTO: Revisada la información, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada está soportada en los estudios desarrollados y publicados por el innovador que tiene protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002 con base en el Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.1.13.

3.7.5. BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20191102090
Fecha : 11/03/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información medico-científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

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

Siendo las 16:00 del día 24 de junio de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

**ADRIANA MAGALLY MONSALVE
ARIAS**
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018