



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 09 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 11, 12, 13 y 14 DE MAYO DE 2020
SESIÓN EXTRAORDINARIA 4, 8, 21 y 22 DE MAYO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 05 de 2020-primera parte SEMNNIMB
Acta No. 05 de 2020-segunda parte SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 PIQRAY 50mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS PIQRAY 150mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS PIQRAY 200mg (Alpelisib) TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20159988
Radicado : 20191048057 / 20201019120 / 20201020075
Fecha : 03/02/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Alpelisib
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Alpelisib
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Alpelisib 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 notificaron casos de reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM), en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. En el estudio de fase III, se notificó SSJ y EM en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de SSJ, de EM o de necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, la administración de 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 SSJ, de NET o de EM, 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 manejo en caso de erupción.

Hiperglucemia

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 – 250 mg/dl), 3 (GPA >250 – 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 >100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] o HbA1c 5,7-6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] 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 >160-250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 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 >160-250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8-13 días).

En el estudio clínico de fase III, 163/187 (87,2%) de las pacientes con hiperglucemia recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) de las pacientes con hiperglucemia 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 >160-250 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%: 8-10 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 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, tal como se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo 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 notificó la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant debido a EA en el 25% de las pacientes, en comparación con el 4,5% de las pacientes que recibieron placebo o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray 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 $\geq 20\%$ 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 $\geq 2\%$ 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 -glutamilttransferasa 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 5) 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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5- Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

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
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
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

Acta No. 09 de 2020 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
γ-glutamyltransferasa 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					
Hiperglucemia	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
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
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia 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					

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
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. 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 6 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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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
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

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 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: 2-220 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 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 manejo en caso de erupción.



Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 5 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray 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 5 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, que incluirá la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos 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). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos 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 ($\leq 15\%$) en el ser humano es baja 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).



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 de AUC y de $C_{\text{máx}}$ 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 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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 Piqray¹

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 4 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

Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo de la hiperglucemia¹

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
GPA (>LSN)	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Se recomienda la interconsulta en pacientes con GPA >250 mg/dl. Se debe explicar a las pacientes los cambios de estilo de vida que pueden contribuir a reducir la hiperglucemia.

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
GPA (>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 ³ .
GPA (>160-250 mg/dl) o (>8,9-13,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar aún más el tratamiento con antidiabéticos orales. ³ Si la GPA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda, reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GPA.
GPA >250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. 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). Si la GPA 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. Si la GPA 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. Si la GPA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, ³ se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
>500 mg/dl o ≥27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda 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. Si la GPA disminuye a ≤500 mg/dl o ≤27,8 mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GPA de <500 mg/dl. Si se confirma un valor de GPA >500 mg/dl o ≥27,8 mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
Determinar los valores de GPA, HbA1c o 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, vigilar la glucemia o la GPA 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, vigilar la glucemia o la GPA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la glucemia o la GPA disminuyan a ≤160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la glucemia o la GPA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado. ¹ Los valores de GPA o de glucemia 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. ² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina y sensibilizadores a la acción de la insulina (como las tiazolidinadionas 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. ³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1-2 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.	

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos [la filial considerará la pertinencia de incluir esta recomendación]. 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 manejo en caso de erupción¹

Grado de severidad de la erupción	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.
Grado 2 (10-30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides orales.
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 sea de grado ≤1. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos u orales y antihistamínicos orales. Una vez que la erupción mejore a grado ≤1, reanudar la administración de Piqray en el mismo nivel de dosis tras la primera manifestación de erupción, y en el nivel de dosis inmediato inferior si es la segunda manifestación de erupción.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampolloso, 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.

Otras reacciones adversas

Tabla 4 Modificación de la dosis y manejo en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia y erupción)¹

Grado de severidad de la reacción adversa	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 de forma permanente la administración de Piqray. ³

Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE. ² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta la recuperación a grado ≤1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray. ³ Para diarrea de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤1 y reanudarla en el mismo nivel de dosis. Para diarrea de grado 4, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤1 y reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	

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 ha 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.

Modo de administración

Los comprimidos de Piqray deben ingerirse enteros (sin masticar, triturar ni partir antes de su ingestión). Los comprimidos rotos, agrietados o alterados de algún otro modo no deben ingerirse.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020000737 emitido mediante Acta No. 11 de 2019 numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191048057

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración sucinta Ref No. N/A del 21 de noviembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191048057

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, dado que si bien en el estudio pivotal se encontraron datos favorables en sobrevida libre de progresión en los pacientes con la mutación PIK3CA, el estudio no tuvo poder para demostrar diferencias en sobrevida global, se trata de un análisis de subgrupo, adicionalmente, en el subgrupo de pacientes latinoamericanos se evidenció una tendencia a menor sobrevida libre de progresión en el grupo que recibió alpelisib. Por lo anterior, la sala considera prudente disponer de estudios con mayor poder estadístico en población latinoamericana.

**3.1.1.2 MAYZENT 0.25 mg
MAYZENT 2 mg**

Expediente : 20154415
Radicado : 20181008438 / 20191016000 / 20201021665
Fecha : 05/02/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0.25mg de Siponimod
Cada tableta recubierta contiene 2mg de Siponimod

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Mayzent está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Mayzent es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Los efectos de Mayzent sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Mayzent hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Mayzent, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Mayzent que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Mayzent si el paciente contrae una infección grave.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ni de meningitis criptocócica (MC) con Mayzent durante el programa de desarrollo, tales casos se han descrito con otro modulador del receptor de la esfingosina-1- fosfato (S1P). Si se sospecha que el paciente padece LMP o MC, debe suspenderse el tratamiento con Mayzent hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Mayzent. Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Mayzent 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Mayzent. Se recomienda suspender el tratamiento con Mayzent desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación planificada.

Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Mayzent y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Mayzent, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Mayzent en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Mayzent es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Mayzent el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1.

Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6.

El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Mayzent se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Mayzent se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Mayzent.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Mayzent con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado. Como medida de precaución, los pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca 55 l.p.m.), con bloqueo AV de primer o de segundo grado [de tipo Mobitz I] o con antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Mayzent por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. Se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc 500 ms deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan.

Debido al riesgo de arritmias graves, Mayzent no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Mayzent no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Mayzent en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Mayzent ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Mayzent puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Mayzent no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc 500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Mayzent no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Mayzent en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Mayzent no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Mayzent se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Mayzent. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea 50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Mayzent; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Mayzent de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio clínico de fase III se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Mayzent y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Mayzent cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Mayzent.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Mayzent, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Mayzent en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Mayzent. No obstante, si un paciente en tratamiento con Mayzent presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. Los pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) no deben recibir Mayzent. El uso de Mayzent en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores.

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Retirada del tratamiento
Después de retirar el tratamiento con Mayzent, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis.

El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Mayzent (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Mayzent (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥10%) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); infrecuente (≥1/1000 a <1/100); rara (≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304^

Reacciones adversas	Siponimod (2 mg) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			

Reacciones adversas	Siponimod (2 mg) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
^Población de la fase principal comparativa con placebo. *Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%).

Edema macular

El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el ensayo de fase III en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod.

Tensión arterial

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP se comunicaron casos de hipertensión (arterial) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron el placebo (9,0%). El tratamiento con siponimod produjo un aumento de la tensión arterial sistólica y diastólica que se manifestó desde el inicio del tratamiento, alcanzó su efecto máximo al cabo de aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica: 3 mmHg; diastólica: 1,2 mmHg) y luego permaneció estable. El efecto persistió con el tratamiento continuo.

Convulsiones

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de $-0,1$ l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Mayzent no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos.

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Mayzent puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o III (p. ej.: amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej.: verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej.: ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Mayzent se debe consultar a un cardiólogo.

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Mayzent en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Mayzent.

El efecto cronótropo negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizaron en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico del siponimod produjo menos efectos cronótropos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Mayzent y hasta un mes después de haberlo suspendido, las vacunas pueden ser menos eficaces. No se cree que la eficacia de la vacuna pueda verse menoscabada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9.

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Mayzent puede combinarse con todos los tipos de inhibidores de la CYP3A4 y la CYP2C9 sin mayores repercusiones sobre la seguridad o la eficacia en casi todos los pacientes.

Se debe actuar con cautela en pacientes con genotipo *CYP2C9*2*2* cuando el siponimod se combine con inhibidores moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej.: fluconazol). En dichos pacientes se puede pensar en la posibilidad de ajustar la dosis a 1 mg al día ya que se espera que la exposición al siponimod sea 2,7 veces mayor.

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Mayzent puede combinarse con la mayoría de los tipos de inductores de la CYP3A4 y la CYP2C9.

No obstante, como se prevé una reducción en la exposición al siponimod, hay que tomar precauciones cuando este se combine con:

- Inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (p. ej.: carbamazepina) en todos los pacientes, con independencia del genotipo.
- Inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) en pacientes con genotipo *CYP2C9*1*3* o *CYP2C9*2*3*.

Se espera que los inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) y los inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) reduzcan significativamente la exposición al siponimod, en hasta el 76% y el 51%, respectivamente, a juzgar por los estudios clínicos de interacción farmacológica y la evaluación informática de la capacidad de interacción farmacológica.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Mayzent.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de *CYP2C9* del paciente. Mayzent no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9*3*3*.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Mayzent.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días. El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg diarios de Mayzent a partir del día 6.

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent es de 2 mg una vez al día con o sin alimentos. En los pacientes con genotipo *CYP2C9*1*3* o *CYP2C9*2*3*.

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Mayzent, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Mayzent no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9*3*3*.

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*1*3* es de 1 mg una vez al día. Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent en pacientes mayores de 65 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020001948, en el sentido de:

- Que este recurso y las consideraciones científico-técnicas que lo fundamentan se remitan a la SEMNNIMB para su correspondiente evaluación.
- Que se apruebe la evaluación farmacológica del medicamento MAYZENT 0,25mg y MAYZENT 2mg, cuya sustancia activa es Siponimod 0,25mg y Siponimod 2mg, así como el prospecto y la declaración sucinta.
- Que dicha Comisión Revisora recomiende declarar a la sustancia activa Siponimod nueva entidad química, de conformidad con el Decreto 2085 de 2002.
- Que, como consecuencia de lo anterior, se revoque el artículo 1 de la Resolución 2020001948, de 20 enero de 2020, y que se emita la correspondiente resolución de aprobación de la Evaluación Farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5. Lo anterior, por cuanto persiste la incertidumbre del balance beneficio-riesgo del producto, teniendo en cuenta que la magnitud del efecto alcanzado es discreta y la seguridad relacionada con los efectos adversos en el uso crónico es poco conocida. Adicionalmente, no es contundente la relevancia clínica del efecto alcanzado, dado que, no se evidenciaron diferencias en la variable velocidad de la marcha en la prueba de 25 pies y tampoco hay evidencia sobre el retraso en el tiempo en el inicio de silla de ruedas, por cuanto lo presentado en el recurso de reposición corresponde a un modelamiento matemático que necesita ser demostrado.

3.1.1.3. OLUMIANT® 2mg / OLUMIANT® 4mg

Expediente : 20175950
Radicado : 20201015154
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Baricitinib
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Artritis Reumatoide

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis Atópica

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos para terapia sistémica.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En estudios clínicos de artritis reumatoide, en pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Olumiant se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con Olumiant se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con Olumiant no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con Olumiant. No se debe administrar Olumiant a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Olumiant en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L y Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. Se informó hemoglobina < 8 g/dL en menos del 1% de los pacientes en ensayos clínicos de artritis reumatoide.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o hemoglobina < 8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). En estudios clínicos de artritis reumatoide, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con Olumiant se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con Olumiant se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con Olumiant o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con Olumiant se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo. Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con Olumiant y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Olumiant hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. Olumiant se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con Olumiant se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y deben recibir el tratamiento adecuado.

Monitoreo de laboratorio

Tabla 4. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL 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 reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporinas u otros inmunosupresores potentes.

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia



Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in utero* a dosis elevadas.

Olumiant está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Olumiant se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y Olumiant no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Olumiant teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de artritis reumatoide, las reacciones adversas al medicamentos (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Olumiant en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con Olumiant incluyeron herpes zóster.

En los ensayos clínicos de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con monoterapia con Olumiant o en combinación con corticosteroides tópicos, fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,6%), aumento del colesterol LDL (12,2%) y dolor de cabeza (7,5 %). Las infecciones reportadas con el tratamiento con Olumiant incluyeron Herpes simple (5.6%).

Tabla de reacciones adversas

Artritis Reumatoide

Un total de 3.770 pacientes fueron tratados con Olumiant en ensayos clínicos en artritis reumatoide, lo que representa 10.127 pacientes-año de exposición. De estos, 2.960

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

pacientes con artritis reumatoide estuvieron expuestos a Olumiant durante al menos un año. Se integraron siete ensayos controlados con placebo (1142 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.215 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de Olumiant en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Dermatitis atópica

Un total de 1646 pacientes fueron tratados con Olumiant en estudios clínicos de dermatitis atópica representando un total de 1148 pacientes-años de exposición. De estos, 543 pacientes con dermatitis atópica estuvieron expuestos a Olumiant durante al menos un año.

Se integraron cuatro estudios controlados con placebo (397 pacientes con 4 mg una vez al día y 650 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de Olumiant en comparación con placebo de hasta 16 semanas después del inicio del tratamiento.

Tabla 5. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) raras (≥1/10,000 to < /1,000), muy raras (<1/10,000). Las frecuencias en la Tabla 5 estan basadas en datos integrados tanto en artritis reumatoide como en las indicaciones de dermatitis atópica, a menos que se indique lo contrario; donde diferencias notables en la frecuencia son observadas en una indicación sola, estas diferencias son presentadas en los pie de notas de la tabla.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Herpes zóster ^d Herpes simple ^b Gastroenteritis ^f Infecciones del tracto urinario Neumonía ^f	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 ⁹ células/L ^{c, f}	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/L ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^c		Hipertrigliceridemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ^f	
Trastornos hepato biliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN ^{c, f}	Aumento de AST ≥3 x LSN ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné ^e	
Trastornos del sistema inmunológico			Hinchazón de la cara, Urticaria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Investigaciones		Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN ^{c, e}	Aumento de peso

- ^a Término combinado (sinusitis aguda, sinusitis crónica, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior).
- ^b Término combinado (eccema herpético, herpes simple, Erupción variceliforme de Kaposi, herpes simple oftálmico, herpes oral).
- ^c Incluye cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio
- ^d La frecuencia del herpes zoster se basa en ensayos clínicos de artritis reumatoide. En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de herpes zoster fue muy rara.
- ^e En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la frecuencia de acné y creatina fosfoquinasa aumentada >5 x ULN, fue poco frecuente.
- ^f En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de gastroenteritis, neumonía, trombocitosis> 600 x 10⁹ células/L, náuseas y ALT ≥3 x ULN, fue poco frecuente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Náuseas

En los estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Olumiant (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u Olumiant solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento. En los estudios clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de náuseas fue poco frecuente con el tratamiento con Olumiant (0.6%)

Infecciones

Artritis Reumatoide

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥1 por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con Olumiant en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para Olumiant en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumiant (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u Olumiant solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con Olumiant (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para Olumiant, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.



Dermatitis Atópica

En estudios controlados, de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con ≥ 1 evento por 100 pacientes años de exposición) fue de 138 con Olumiant 4 mg en comparación con 115 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada. Se informaron infecciones en 34.0%, 34.3% y 28.6% pacientes de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. El porcentaje de pacientes que informaron RAM relacionadas con infecciones para Olumiant 4 mg en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,6% frente a 15,7%), infecciones del tracto urinario (2,1% frente a 1,2%), gastroenteritis (0,9% frente a 0,3%), herpes simple (5,6% frente a 2,6%), herpes zoster (0% frente a 0,5%) y neumonía (0% frente a 0,1%). En los estudios clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de infecciones fue generalmente similar a la observada en pacientes con artritis reumatoide, excepto la gastroenteritis y la neumonía, que eran poco frecuentes y el herpes zoster, que era muy raro. Hubo menos infecciones de la piel que requirieron tratamiento antibiótico con Olumiant 4 mg (3.8%) que con placebo (5.4%). El porcentaje de pacientes con infecciones graves con Olumiant 4 mg fue del 0,3% en comparación con el 0,7% para el placebo. La tasa de incidencia general de infecciones graves con baricitinib en el programa de ensayos clínicos de dermatitis atópica fue de 2,4 por 100 pacientes-año.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Artritis Reumatoide

En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con Olumiant en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes naïve, la combinación de Olumiant con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y Olumiant (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u Olumiant solo (1,9% y 1,3%).

El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST permanecieron estables a lo largo del tiempo incluyendo en el estudio de extensión a largo plazo.

Dermatitis Atópica

En estudios controlados, durante un máximo de 16 semanas, las elevaciones de ALT y AST ≥ 3 x LSN se observaron con poca frecuencia en 0.3% y 0.8% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg, en comparación con 0.9% y 0.9% respectivamente de pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST se mantuvieron estables en el tiempo, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

Artritis Reumatoide

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo. En ensayos controlados hasta por 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para Olumiant vs. placebo:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/L: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/L: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/L: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/L: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L, reportado en 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes hasta por 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos en los parámetros lípidicos incluidos el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Se observaron elevaciones a las 12 semanas y el colesterol total y LDL promedio aumentó hasta la semana 52. No hubo aumento en la relación LDL/HDL. No se observaron relaciones de dosis en estudios controlados de hasta 16 semanas, para el colesterol total, el colesterol LDL o el colesterol HDL. No hubo aumento en los niveles de triglicéridos. En estudios controlados, de hasta 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para Olumiant vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/L: 20,8% vs. 9,6%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/L: 12,2% vs. 5,7%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/L: 24,6% vs. 15,4%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/L: 0,8% vs. 0,7%, respectivamente

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ($> 5 \times \text{LSN}$) en el 0,8% de los pacientes tratados con Olumiant y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK $\geq 5 \times \text{LSN}$ en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En estudios controlados de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, los aumentos en los valores de CPK fueron comunes. Se produjeron aumentos significativos ($> 5 \times \text{LSN}$) de forma dependiente de la dosis en 3,8%, 2,6% y 1,9% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide y dermatitis atópica no hubo casos confirmados de rabdomiolisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

En los ensayos controlados de artritis reumatoide y dermatitis atópica de hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en el 0,3% de los pacientes tratados con Olumiant en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un $\text{RAN} < 1 \times 10^9$ células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitosis

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de Olumiant y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En estudios controlados de dermatitis atópica, durante hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en el recuento de plaquetas por encima de 600×10^9 células/L en el 0.3% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg y el 0% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de trombocitosis en los estudios de dermatitis atópica fue poco frecuente y menor que la observada en los pacientes con artritis reumatoide.

No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores:

No se ha estudiado la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En dermatitis atópica, la combinación con ciclosporinas u otros inmunosupresores potentes no se ha estudiado y no se recomienda.

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib

Transportadores

In vitro, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el $AUC_{(0-\infty)}$ de baricitinib sin cambio en su $t_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{a}x}$. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día. No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo, su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enzimas del citocromo P450

In vitro, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

Transportadores

In vitro, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las condiciones para las cuales está indicado Olumiant.

Posología

Artritis Reumatoide

La dosis recomendada de Olumiant es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis.

Dermatitis Atópica

La dosis recomendada de Olumiant es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes.

Olumiant puede ser usado con o sin corticoesteroides tópicos. También pueden ser usados inhibidores tópicos de calcineurina.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 12 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta parcial

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuo más allá de las 12 semanas.

Inicio del Tratamiento

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de Olumiant® en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Olumiant en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Administración conjunta con inhibidores del OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Olumiant en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral.

Olumiant se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del 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 para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS11SEP19 Proposed TC v1.0 (13Dec19) allegado mediante radicado No. 20201015154
- Información para prescribir CDS11SEP19 Proposed TC v1.0 (13Dec19) allegado mediante radicado No. 20201015154

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios con mayor tiempo de seguimiento por tratarse de una condición crónica y existir preocupaciones sobre la seguridad del principio activo en relación con su asociación a infecciones oportunistas, eventos tromboticos venosas, eventos cardiovasculares y

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mielosupresión. La Sala considera prudente esperar datos definitivos del estudio de seguimiento en curso (I4V-MC-JAHN), así como datos del seguimiento postcomercialización en artritis reumatoidea.

La Sala considera necesario disponer de información de estudios comparados con tratamiento activo, puesto que existen terapias útiles y aprobadas en Colombia, tanto para el manejo de la dermatitis atópica moderada y severa.

Se solicita al interesado que explique las implicaciones clínicas de la disminución importante del efecto en algunas de las variables de desenlace evaluadas a partir de la semana 4 del tratamiento, lo que conduce a intuir que el efecto benéfico del tratamiento parece ser transitorio.

Justificar la posología 4 mg por cuanto los efectos benéficos no parecen distintos de la de 2 mg.

Presentar desagregados los efectos en pacientes con dermatitis atópica severa y moderada.

Presentar los resultados de Calidad de vida para el estudio de extensión.

**3.1.1.4. DELABAXI
DELABAXI INYECTABLE**

Expediente : 20156997
Radicado : 20181266267 / 20201045297
Fecha : 02/03/2020
Interesado : Eurofarma Colombia SAS

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 450mg de Delafloxacino
Cada mL contiene 25 mg de Delafloxacino

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta
Polvo liofilizado estéril para reconstituir

Indicaciones:
Infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras de la piel.

Delafloxacino está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de estructuras de la piel (ABSSSI) causadas por las siguientes cepas aisladas susceptibles:

Organismos Gram-positivos: Staphylococcus aureus (incluidos aislados resistentes a Meticilina [MRSA] y sensibles a Meticilina [MSSA]), Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus grupo anginosus (incluido Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius y Streptococcus constellatus), Streptococcus pyogenes y Enterococcus faecalis.

Organismos Gram-negativos: Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae y Pseudomonas aeruginosa.

Uso
Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos y mantener la efectividad de Delafloxacino y otros medicamentos antibacterianos, Delafloxacino se debe

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



usar sólo para tratar infecciones que son probadas o con una sospecha fuerte de que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información del cultivo y la susceptibilidad, esta debe considerarse al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la elección empírica de la terapia.

Contraindicaciones:

Delafloraxacino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Delafloraxacino o cualquier fármaco antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, o cualquiera de los componentes de Delafloraxacino.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura de tendón, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles de diferentes sistemas corporales que pueden producirse de manera concomitante en el mismo paciente. Las reacciones adversas más comunes incluyen tendinitis, rotura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza intensos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de comenzar el tratamiento con una fluoroquinolona. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas. Suspenda Delafloraxacino inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluido Delafloraxacino, en pacientes que hayan experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con las fluoroquinolonas.

Tendinitis y ruptura de tendón

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Esta reacción adversa con mayor frecuencia involucra el tendón de Aquiles. También se ha reportado en los músculos del manguito rotador (hombro), la mano, el bíceps, el pulgar y otros tendones. La tendinitis o la rotura de tendón pueden ocurrir dentro de las horas o días posteriores al inicio de tratamiento con fluoroquinolona, o hasta varios meses después de completar la terapia con fluoroquinolona. La tendinitis y la ruptura de tendón pueden ocurrir bilateralmente. Este riesgo de desarrollar tendinitis asociada a fluoroquinolonas y la ruptura de tendones aumenta en pacientes mayores de 60 años, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplante de riñón, corazón y pulmón. Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura de tendón incluyen actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos previos del tendón, como es el caso de la artritis reumatoide. La tendinitis y la ruptura de tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas que no tienen los factores de riesgo anteriores.

Suspenda Delafloraxacino inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Aconseje a los pacientes que, al primer signo de dolor en los tendones, hinchazón o inflamación, interrumpan la administración de Delafloraxacino, eviten el ejercicio y el uso del área afectada, y se comuniquen inmediatamente con su médico para cambiar a un medicamento antimicrobiano distinto a las quinolonas. Evite Delafloraxacino en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o que han sufrido tendinitis o ruptura de los tendones.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuropatía periférica

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de neuropatía periférica. Se han notificado casos de polineuropatía axonal sensorial o sensoriomotora que afecta a los axones pequeños y/o grandes; dando lugar a parestesias, hipoestесias, disestesias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Delafloxacino. Los síntomas pueden aparecer poco después del inicio de las fluoroquinolonas y pueden ser irreversibles en algunos pacientes. Interrumpir Delafloxacino inmediatamente si el paciente experimenta síntomas de neuropatía periférica que incluyan dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y / o debilidad u otras alteraciones de la sensibilidad, como tacto ligero, dolor, temperatura, sensación de posición, sensación vibratoria y / o fuerza motriz para minimizar el desarrollo de una condición irreversible. Evite las fluoroquinolonas, incluido Delafloxacino en pacientes que hayan experimentado previamente neuropatía periférica.

Reacciones adversas psiquiátricas

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas, que incluyen psicosis tóxica, alucinaciones o paranoia, depresión o pensamientos o actos suicidas; delirio, desorientación, confusión o alteraciones en la atención; ansiedad, agitación, o nervosismo; insomnio o pesadillas; deterioro de la memoria. Estas reacciones adversas pueden ocurrir después de la primera dosis. Si dichas reacciones ocurren en pacientes que reciben Delafloxacino, este medicamento debe ser suspendido inmediatamente y se deberá proveer las medidas apropiadas.

Reacciones adversas del sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de convulsiones, aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), mareos y temblores. Al igual que con todas las fluoroquinolonas, se deberá usar Delafloxacino cuando los beneficios del tratamiento superan los riesgos en pacientes con trastornos conocidos o sospechados del SNC (p. Ej., Arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo. Si dichas reacciones ocurren en pacientes que reciben Delafloxacino, este medicamento debe ser suspendido inmediatamente y se deberá proveer las medidas apropiadas.

Exacerbación de miastenia gravis

Las fluoroquinolonas tienen actividad de bloqueo neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Se han asociado reacciones adversas graves posteriores a la comercialización, que incluyen la muerte y la necesidad de asistencia respiratoria, con el uso de fluoroquinolonas en personas con miastenia gravis. Se debe evitar Delafloxacino en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales, algunas después de la primera dosis, en pacientes que reciben terapia con fluoroquinolona. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema faríngeo o facial, disnea, urticaria y picazón. Se han informado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que recibieron Delafloxacino. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis o dosis posteriores de Delafloxacino. Suspenda Delafloxacino ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) en usuarios de casi todos los fármacos antibacterianos sistémicos, incluyendo Delafloxacino, con una gravedad que va desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de *C. difficile*. *C. difficile* produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de *C. difficile* que producen hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antibacteriana y pueden requerir una colectomía. Se deberá considerar la presencia de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibacterianos. Se requiere el seguimiento cuidadoso de la historia médica del paciente, ya que se ha informado que CDAD puede ocurrir después de 2 meses o más de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, el uso del antibacteriano en curso no dirigido contra *C. difficile* debe interrumpirse, si fuese posible. Se deberán instituir las medidas apropiadas, como el manejo de líquidos y electrolitos, la suplementación con proteínas, el tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica, según lo indicado clínicamente.

Desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos

Es poco probable que la prescripción de Delafloxacino en ausencia de una infección bacteriana probada o de gran sospecha proporcione beneficios al paciente e incrementa el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los antibióticos.

Alteraciones de la glucosa en sangre

Las fluoroquinolonas se han asociado con alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia sintomática, generalmente en pacientes diabéticos recibiendo tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (p. ej. gliburida) o con insulina. En estos pacientes, es recomendado monitoreo cuidadoso de la glucosa en sangre. Se han notificado casos graves de hipoglucemia que resultan en coma o muerte con otras fluoroquinolonas. Si una reacción hipoglucemiante ocurre en un paciente en tratamiento con Delafloxacino, discontinuar Delabaxi e iniciar la terapia apropiada inmediatamente.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves o de una u otra manera importante se discuten con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles.
- Tendinitis y ruptura de tendón.
- Neuropatía periférica.
- Efectos sobre el sistema nervioso central.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- Alteraciones de la glucosa en sangre.

Experiencia en ensayos clínicos

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

Se evaluó Delafloxacino en dos ensayos multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, a doble ciego, de doble simulación, sin inferioridad (Prueba 1 y Prueba 2) en adultos con

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

ABSSSI. En el ensayo 1, los pacientes recibieron Delafloxacino 300 mg por Infusión Intravenosa cada 12 horas; y en el ensayo 2 los pacientes recibieron Delafloxacino 300 mg por Infusión Intravenosa cada 12 horas por 6 dosis y luego se cambió a Delafloxacino 450 mg comprimidos cada 12 horas. La duración total del tratamiento fue de 5 a 14 días. Las reacciones adversas se evaluaron para 741 pacientes tratados con Delafloxacino y 751 pacientes tratados con fármacos antibacterianos comparadores. La edad promedio de los pacientes tratados con Delafloxacino fue de 49 años, con un rango entre 18 y 94 años; el 15% tenía 65 años o más. Los pacientes tratados con Delafloxacino fueron predominantemente varones (62%) y caucásicos (86%). La población tratada con Delafloxacino incluyó 44% de pacientes obesos (IMC ≥ 30 Kg / m²), 11% con diabetes y 16% con insuficiencia renal inicial (aclaramiento de creatinina calculado menor a 90 mL / min).

Reacciones adversas graves y reacciones adversas que conducen a la interrupción

Se produjeron reacciones adversas graves en 3/741 (0,4%) de los pacientes tratados con Delafloxacino y en 6/751 (0,8%) de los pacientes tratados con el comparador. Delafloxacino se suspendió debido a una reacción adversa en 7/741 (0,9%) pacientes y el comparador se suspendió debido a una reacción adversa en 21/751 (2,8%) pacientes. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia que condujeron a la interrupción del estudio en el grupo Delafloxacino incluyeron urticaria (2/741; 0,3%) e hipersensibilidad (2/74; 0,3%); mientras que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que condujeron a la interrupción del estudio en el grupo del comparador incluyeron urticaria (5/751; 0,7%), erupción (4/751; 0,5%), hipersensibilidad y extravasación del sitio de infusión (2/751; 0,3%).

Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Delafloxacino fueron náuseas (8%), diarrea (8%), cefalea (3%), elevación de transaminasas (3%) y vómitos (2%). La Tabla 9 enumera las reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron Delafloxacino en los ensayos clínicos de Fase 3 en adultos agrupados.

Tabla 9. Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron Delafloxacino en la Fase 3 de adultos agrupados en los Ensayos clínicos ABSSSI

Reacciones Adversas	Delafloxacino N = 741 (%)	Vancomicina / Axt- reonam N = 751 (%)
Náusea	8%	6%
Diarrea	8%	3%
Dolor de cabeza *	3%	6%
Elevación de transaminasas *	3%	4%
Vómitos	2%	2%

Estos datos no son una base adecuada para la comparación de las tasas entre el fármaco de estudio y el activo de control.

* Los informes agrupados incluyen hipertransaminasemia, aumento de transaminasas y aumento de ALT y AST.

Reacciones adversas que se produjeron en menos del 2% de los pacientes que recibieron Delafloxacino en ensayos clínicos de fase 3.



Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se informaron en pacientes tratados con Delafloxacin a una tasa de menos del 2% en estos ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos: taquicardia sinusal, palpitaciones, bradicardia

Trastornos del oído y laberinto: tinnitus, vértigo

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: extravasación del sitio de infusión, hematoma en el sitio de infusión, malestar, edema, eritema, irritación, dolor, flebitis, hinchazón o trombosis

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Infecciones e Infestaciones: infección por *Clostridium difficile*, infección por hongos, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal

Investigaciones de laboratorio: incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la creatinina en sangre, incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglucemia, hipoglucemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia

Trastornos del sistema nervioso: mareos, hipoestesia, parestesia, disgeusia, presíncope, síncope

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, sueños anormales

Renales y urinarios: fallo renal, insuficiencia renal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, urticaria, dermatitis, erupción

Trastornos vasculares: enrojecimiento, hipotensión, hipertensión, flebitis

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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:

Identificado

Las fluoroquinolonas forman quelatos con metales alcalinotérreos y cationes de metales de transición. Administración oral de delafloxacin con antiácidos que contienen aluminio o magnesio, con sucralfato, con cationes metálicos como hierro o con multivitaminas que contienen hierro o zinc, o con formulaciones que contienen cationes divalentes y trivalentes, como tabletas tamponadas con didanosina para suspensión oral o polvo Pediátrico para administración oral, puede interferir sustancialmente con la absorción de delafloxacin, dando como resultado concentraciones sistémicas considerablemente más bajas que las deseadas. Por lo tanto, delafloxacin debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

No existen datos sobre la interacción de Delafloxacin intravenosa con antiácidos orales, sucralfato, multivitaminas, didanosina o cationes metálicos. Sin embargo, la delafloxacin no debe administrarse conjuntamente con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio, a través de la misma vía intravenosa.

Potenciales

Enzimas Metabolizantes de Drogas

Delafloxacin en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe las isoformas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 / 5 in vitro en los microsomas hepáticos humanos. A una concentración

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de delafloxacin (500 μ M) muy superior a las exposiciones clínicamente relevantes, la actividad de CYP2E1 aumentó.

En hepatocitos humanos, delafloxacin no mostró potencial para la inducción in vitro de CYP1A2, 2B6, 2C19 o 2C8, pero fue un inductor leve de CYP2C9 a una concentración de 100 μ M y CYP3A4 a una concentración clínicamente relevante. Administración de 450 mg de DELABAX cada 12 horas durante 5 días a sujetos sanos (n = 22) antes y durante el día 6 con una dosis oral única de 5 mg de midazolam (un CYP3A sensible no afectó la Cmax y el AUC para midazolam o 1- hidroxí midazolam en comparación con la administración de midazolam solo.

Delafloxacin no fue un inhibidor de los siguientes transportadores hepáticos y renales in vitro a concentraciones clínicamente relevantes: MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, OCT1 y OCT2. Delafloxacin no era un sustrato de OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 u OATP. Delafloxacin demostró ser un sustrato de P-gp y BCRP in vitro. La relevancia clínica de la administración conjunta de delafloxacin e inhibidores de P-gp y / o BCRP es desconocida.

Mecanismo biológico por el cual se pueden generar interacciones.

La glucuronidación de delafloxacin es la principal vía metabólica con metabolismo oxidativo que representa aproximadamente el 1% de la dosis administrada. La glucuronidación de delafloxacin está mediada principalmente por UGT1A1, UGT1A3 y UGT2B15. El medicamento original sin cambios es el componente predominante en el plasma. No hay metabolitos circulantes significativos en humanos.

Efectos que pueden generarse en el paciente (aumento o disminución de la efectividad)

Las fluoroquinolonas forman quelatos con metales alcalinotérreos y cationes de metales de transición. Administración oral de delafloxacin con antiácidos que contienen aluminio o magnesio, con sucralfato, con cationes metálicos como hierro o con multivitaminas que contienen hierro o zinc, o con formulaciones que contienen cationes divalentes y trivalentes, como tabletas tamponadas con didanosina para suspensión oral o polvo Pediátrico para administración oral, puede interferir sustancialmente con la absorción de Delafloxacin, dando como resultado concentraciones sistémicas considerablemente más bajas que las deseadas. Por lo tanto, las tabletas de delafloxacin deben tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Dosificación y Grupo etario:

Delafloxacin comprimido

Administre Delafloxacin al menos 2 horas antes o 6 horas después de antiácidos que contienen Magnesio o Aluminio, o con Sucralfato, o con Cationes Metálicos (como Hierro o con preparaciones multivitamínicas que contengan Zinc o Hierro, o con comprimidos de didanosina bufferados para Suspensión Oral o Polvo Pediátrico para Solución Oral. Delafloxacin comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomarla tan pronto como sea posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de su próxima dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, espere hasta la próxima dosis programada.

Delafloxacin Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

No administre Delafloxacin Polvo Liofilizado para Solución Inyectable con cualquier solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, Calcio y Magnesio, a través de

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

la misma Vía Intravenosa. No infundir Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable concomitantemente con otros medicamentos.

Régimen de dosificación recomendado

Para el tratamiento de adultos con ABSSSI, el régimen de dosificación recomendado de Delafloxacino es el siguiente:

- Administrar 300 mg de Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable cada 12 horas durante 60 minutos por Infusión Intravenosa durante 5 a 14 días, o
- Administrar 300 mg de Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable cada 12 horas durante 60 minutos mediante Infusión Intravenosa, luego cambiar a un comprimido de Delafloxacino de 450 mg por Vía Oral cada 12 horas, según el criterio del médico, por una duración total de 5 a 14 días, o
- Administrar un comprimido de 450 mg de Delafloxacino por Vía Oral cada 12 horas durante una duración total de 5 a 14 días.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

En la Tabla 7, ver líneas abajo, se describe la modificación de la dosis en función de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) que se recomienda en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe 15-29 mL / min / 1.73 m²).

En pacientes con insuficiencia renal grave que reciben Delafloxacino por Vía Intravenosa, se debe monitorizar estrechamente los niveles de creatinina sérica y la TFGe. Si el nivel de creatinina sérica aumenta, considere cambiar a Delafloxacino comprimidos. Suspende Delafloxacino si la TFGe disminuye a <15 mL / min / 1.73 m².

Tabla 7. Ajuste de la dosis de Delafloxacino en pacientes con insuficiencia renal

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (mL / min / 1,73 m²) ^a	Régimen de dosificación recomendado ^c	
	Delafloxacino comprimidos	Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable ^b
30 - 89	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
15-29	Sin ajuste de dosis	200 mg cada 12 horas <u>O</u> 200 mg cada 12 horas, luego <i>cambiar</i> a un comprimido de Delafloxacino de 450 mg por Vía Oral cada 12 horas según criterio del médico
Enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) (<15), incluidos los pacientes en hemodiálisis (HD)	No recomendado ^d	

a. Según se calculó usando la ecuación de TFGe de MDRD de la siguiente manera: TFGe (mL / min / 1,73m²) =175 x (creatinina sérica)^{-1.154} x (edad)^{-0.203} x (0.742 si es mujer) x (1.212 si es afroamericano)

b. Todas las dosis de delafloxacino se administran por Infusión Intravenosa durante 60 minutos

c. Para una duración total de tratamiento de 5 a 14 días

d. No se recomienda debido a que la información es suficiente para proporcionar recomendaciones de dosificación

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2020000841 emitido mediante Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201045297

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 recubierta contiene 450mg de Delafloxacino

Cada mL contiene 25 mg de Delafloxacino

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Polvo liofilizado estéril para reconstituir

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones bacterianas graves de la piel y tejidos blandos producidas por Staphylococcus meticilino resistentes en pacientes adultos.

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos y mantener la efectividad de Delafloxacino y otros medicamentos antibacterianos, Delafloxacino se debe usar sólo para tratar infecciones que son probadas o con una sospecha fuerte de que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información del cultivo y la susceptibilidad, esta debe considerarse al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la elección empírica de la terapia.

Contraindicaciones:

Delafloxacino está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Delafloxacino o cualquier fármaco antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, o cualquiera de los componentes de Delafloxacino.

Antecedentes previos de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas.

Durante el embarazo, en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos y en mujeres en periodo de lactancia.

Niños o adolescentes en edad de crecimiento menores de 18 años de edad

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles incluyendo tendinitis y ruptura de tendón, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles de diferentes sistemas corporales que pueden producirse de manera concomitante en el mismo paciente. Las reacciones adversas más comunes incluyen tendinitis, rotura de tendón, artralgia, mialgia, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central (alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, dolores de cabeza intensos y confusión). Estas reacciones pueden ocurrir dentro de unas horas o semanas después de comenzar el

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con una fluoroquinolona. Los pacientes de cualquier edad o sin factores de riesgo preexistentes han experimentado estas reacciones adversas. Suspenda Delafloxacin inmediatamente ante los primeros signos o síntomas de cualquier reacción adversa grave. Además, evite el uso de fluoroquinolonas, incluido Delafloxacin, en pacientes que hayan experimentado cualquiera de estas reacciones adversas graves asociadas con las fluoroquinolonas.

Tendinitis y ruptura de tendón

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Esta reacción adversa con mayor frecuencia involucra el tendón de Aquiles. También se ha reportado en los músculos del manguito rotador (hombro), la mano, el bíceps, el pulgar y otros tendones. La tendinitis o la rotura de tendón pueden ocurrir dentro de las horas o días posteriores al inicio de tratamiento con fluoroquinolona, o hasta varios meses después de completar la terapia con fluoroquinolona. La tendinitis y la ruptura de tendón pueden ocurrir bilateralmente. Este riesgo de desarrollar tendinitis asociada a fluoroquinolonas y la ruptura de tendones aumenta en pacientes mayores de 60 años, en pacientes que toman corticosteroides y en pacientes con trasplante de riñón, corazón y pulmón. Otros factores que pueden aumentar de forma independiente el riesgo de ruptura de tendón incluyen actividad física extenuante, insuficiencia renal y trastornos previos del tendón, como es el caso de la artritis reumatoide. La tendinitis y la ruptura de tendón también se han producido en pacientes que toman fluoroquinolonas que no tienen los factores de riesgo anteriores.

Suspenda Delafloxacin inmediatamente si el paciente experimenta dolor, hinchazón, inflamación o ruptura de un tendón. Aconseje a los pacientes que, al primer signo de dolor en los tendones, hinchazón o inflamación, interrumpan la administración de Delafloxacin, eviten el ejercicio y el uso del área afectada, y se comuniquen inmediatamente con su médico para cambiar a un medicamento antimicrobiano distinto a las quinolonas. Evite Delafloxacin en pacientes que tienen antecedentes de trastornos de los tendones o que han sufrido tendinitis o ruptura de los tendones.

Neuropatía periférica

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de neuropatía periférica. Se han notificado casos de polineuropatía axonal sensorial o sensoriomotora que afecta a los axones pequeños y/o grandes; dando lugar a parestesias, hipoestесias, disestесias y debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido Delafloxacin. Los síntomas pueden aparecer poco después del inicio de las fluoroquinolonas y pueden ser irreversibles en algunos pacientes. Interrumpir Delafloxacin inmediatamente si el paciente experimenta síntomas de neuropatía periférica que incluyan dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento y / o debilidad u otras alteraciones de la sensibilidad, como tacto ligero, dolor, temperatura, sensación de posición, sensación vibratoria y / o fuerza motriz para minimizar el desarrollo de una condición irreversible. Evite las fluoroquinolonas, incluido Delafloxacin en pacientes que hayan experimentado previamente neuropatía periférica.

Reacciones adversas psiquiátricas

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas, que incluyen psicosis tóxica, alucinaciones o paranoia, depresión o

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pensamientos o actos suicidas; delirio, desorientación, confusión o alteraciones en la atención; ansiedad, agitación, o nervosismo; insomnio o pesadillas; deterioro de la memoria. Estas reacciones adversas pueden ocurrir después de la primera dosis. Si dichas reacciones ocurren en pacientes que reciben Delafloxacino, este medicamento debe ser suspendido inmediatamente y se deberá proveer las medidas apropiadas.

Reacciones adversas del sistema nervioso central

Las fluoroquinolonas se han asociado con un mayor riesgo de convulsiones, aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), mareos y temblores. Al igual que con todas las fluoroquinolonas, se deberá usar Delafloxacino cuando los beneficios del tratamiento superan los riesgos en pacientes con trastornos conocidos o sospechados del SNC (p. Ej., Arteriosclerosis cerebral grave, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo. Si dichas reacciones ocurren en pacientes que reciben Delafloxacino, este medicamento debe ser suspendido inmediatamente y se deberá proveer las medidas apropiadas.

Exacerbación de miastenia gravis

Las fluoroquinolonas tienen actividad de bloqueo neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Se han asociado reacciones adversas graves posteriores a la comercialización, que incluyen la muerte y la necesidad de asistencia respiratoria, con el uso de fluoroquinolonas en personas con miastenia gravis. Se debe evitar Delafloxacino en pacientes con antecedentes conocidos de miastenia gravis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales, algunas después de la primera dosis, en pacientes que reciben terapia con fluoroquinolona. Algunas reacciones se acompañaron de colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, hormigueo, edema faríngeo o facial, disnea, urticaria y picazón. Se han informado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que recibieron Delafloxacino. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis o dosis posteriores de Delafloxacino. Suspenda Delafloxacino ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se ha notificado diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) en usuarios de casi todos los fármacos antibacterianos sistémicos, incluyendo Delafloxacino, con una gravedad que va desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de C. difficile. C. difficile produce toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas de C. difficile que producen hipertoxina causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antibacteriana y pueden requerir una colectomía. Se deberá considerar la presencia de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibacterianos. Se requiere el seguimiento cuidadoso de la historia médica del paciente, ya que se ha informado que CDAD puede ocurrir después de 2 meses o más de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, el uso del antibacteriano en curso no dirigido contra C. difficile debe interrumpirse, si fuese posible. Se deberán instituir las medidas apropiadas, como el manejo de

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



líquidos y electrolitos, la suplementación con proteínas, el tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica, según lo indicado clínicamente.

Desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos

Es poco probable que la prescripción de Delafloxacino en ausencia de una infección bacteriana probada o de gran sospecha proporcione beneficios al paciente e incrementa el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los antibióticos.

Alteraciones de la glucosa en sangre

Las fluoroquinolonas se han asociado con alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hiperglucemia e hipoglucemia sintomática, generalmente en pacientes diabéticos recibiendo tratamiento concomitante con un agente hipoglucemiante oral (p. ej. gliburida) o con insulina. En estos pacientes, es recomendado monitoreo cuidadoso de la glucosa en sangre. Se han notificado casos graves de hipoglucemia que resultan en coma o muerte con otras fluoroquinolonas. Si una reacción hipoglucemiante ocurre en un paciente en tratamiento con Delafloxacino, discontinuar Delabaxi e iniciar la terapia apropiada inmediatamente.

Anticoncepción

En mujeres de edad sexualmente madura, se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Disección aórtica y aneurisma

Los estudios epidemiológicos reportan un mayor riesgo de aneurisma y disección aórtica después de la administración de fluoroquinolonas, particularmente en la población de edad avanzada. Por lo tanto, las fluoroquinolonas sólo se deben usar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y después de considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares conocidos de enfermedad por aneurisma, o en pacientes diagnosticados con aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes, o en presencia de otros factores de riesgo o afecciones que predispongan al aneurisma y disección aórtica (e.g. Síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

En caso de dolor abdominal, torácico o lumbar repentino, se debe aconsejar a los pacientes que consulten inmediatamente a un médico en un servicio de urgencias.

Reacciones cutáneas bullosas graves

Con otras fluoroquinolonas se han notificado casos de reacciones cutáneas bullosas como el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento, si se producen reacciones en la piel y/o las mucosas.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los pacientes con antecedentes familiares de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a reacciones hemolíticas cuando son tratados con otras quinolonas. Por lo tanto, en estos pacientes, delafloxacino se debe usar con precaución.



Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves o de una u otra manera importante se discuten con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Reacciones adversas graves incapacitantes y potencialmente irreversibles.
- Tendinitis y ruptura de tendón.
- Neuropatía periférica.
- Efectos sobre el sistema nervioso central.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- Alteraciones de la glucosa en sangre.

Experiencia en ensayos clínicos

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

Se evaluó Delafloxacino en dos ensayos multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, a doble ciego, de doble simulación, sin inferioridad (Prueba 1 y Prueba 2) en adultos con ABSSSI. En el ensayo 1, los pacientes recibieron Delafloxacino 300 mg por Infusión Intravenosa cada 12 horas; y en el ensayo 2 los pacientes recibieron Delafloxacino 300 mg por Infusión Intravenosa cada 12 horas por 6 dosis y luego se cambió a Delafloxacino 450 mg comprimidos cada 12 horas. La duración total del tratamiento fue de 5 a 14 días. Las reacciones adversas se evaluaron para 741 pacientes tratados con Delafloxacino y 751 pacientes tratados con fármacos antibacterianos comparadores. La edad promedio de los pacientes tratados con Delafloxacino fue de 49 años, con un rango entre 18 y 94 años; el 15% tenía 65 años o más. Los pacientes tratados con Delafloxacino fueron predominantemente varones (62%) y caucásicos (86%). La población tratada con Delafloxacino incluyó 44% de pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ Kg} / \text{m}^2$), 11% con diabetes y 16% con insuficiencia renal inicial (aclaramiento de creatinina calculado menor a $90 \text{ mL} / \text{min}$).

Reacciones adversas graves y reacciones adversas que conducen a la interrupción

Se produjeron reacciones adversas graves en 3/741 (0,4%) de los pacientes tratados con Delafloxacino y en 6/751 (0,8%) de los pacientes tratados con el comparador. Delafloxacino se suspendió debido a una reacción adversa en 7/741 (0,9%) pacientes y el comparador se suspendió debido a una reacción adversa en 21/751 (2,8%) pacientes. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia que condujeron a la interrupción del estudio en el grupo Delafloxacino incluyeron urticaria (2/741; 0,3%) e hipersensibilidad (2/74; 0,3%); mientras que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que condujeron a la interrupción del estudio en el grupo del comparador incluyeron urticaria (5/751; 0,7%), erupción (4/751; 0,5%), hipersensibilidad y extravasación del sitio de infusión (2/751; 0,3%).

Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Delafloxacino fueron náuseas (8%), diarrea (8%), cefalea (3%), elevación de transaminasas (3%) y vómitos (2%). La Tabla 9 enumera las reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron Delafloxacino en los ensayos clínicos de Fase 3 en adultos agrupados.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 9. Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron Delafloxacino en la Fase 3 de adultos agrupados en los Ensayos clínicos ABSSSI

Reacciones Adversas	Delafloxacino N = 741 (%)	Vancomicina / Axt-reonam N = 751 (%)
Náusea	8%	6%
Diarrea	8%	3%
Dolor de cabeza *	3%	6%
Elevación de transaminasas *	3%	4%
Vómitos	2%	2%

Estos datos no son una base adecuada para la comparación de las tasas entre el fármaco de estudio y el activo de control.

* Los informes agrupados incluyen hipertransaminasemia, aumento de transaminasas y aumento de ALT y AST.

Reacciones adversas que se produjeron en menos del 2% de los pacientes que recibieron Delafloxacino en ensayos clínicos de fase 3.

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se informaron en pacientes tratados con Delafloxacino a una tasa de menos del 2% en estos ensayos clínicos.

- Trastornos cardíacos: taquicardia sinusal, palpitaciones, bradicardia
- Trastornos del oído y laberinto: tinnitus, vértigo
- Trastornos oculares: visión borrosa
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: extravasación del sitio de infusión, hematoma en el sitio de infusión, malestar, edema, eritema, irritación, dolor, flebitis, hinchazón o trombosis
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia
- Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad
- Infecciones e Infestaciones: infección por Clostridium difficile, infección por hongos, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal
- Investigaciones de laboratorio: incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la creatinina en sangre, incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre
- Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglucemia, hipoglucemia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: mareos, hipoestesia, parestesia, disgeusia, presíncope, síncope
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, sueños anormales
- Renales y urinarios: fallo renal, insuficiencia renal
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, urticaria, dermatitis, erupción
- Trastornos vasculares: enrojecimiento, hipotensión, hipertensión, flebitis

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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:

Identificado

Las fluoroquinolonas forman quelatos con metales alcalinotérreos y cationes de metales de transición. Administración oral de delafloxacin con antiácidos que contienen aluminio o magnesio, con sucralfato, con cationes metálicos como hierro o con multivitaminas que contienen hierro o zinc, o con formulaciones que contienen cationes divalentes y trivalentes, como tabletas tamponadas con didanosina para suspensión oral o polvo Pediátrico para administración oral, puede interferir sustancialmente con la absorción de delafloxacin, dando como resultado concentraciones sistémicas considerablemente más bajas que las deseadas. Por lo tanto, delafloxacin debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

No existen datos sobre la interacción de Delafloxacin intravenosa con antiácidos orales, sucralfato, multivitaminas, didanosina o cationes metálicos. Sin embargo, la delafloxacin no debe administrarse conjuntamente con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, magnesio, a través de la misma vía intravenosa.

Potenciales

Enzimas Metabolizantes de Drogas

Delafloxacin en concentraciones clínicamente relevantes no inhibe las isoformas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 / 5 in vitro en los microsomas hepáticos humanos. A una concentración de delafloxacin (500 µM) muy superior a las exposiciones clínicamente relevantes, la actividad de CYP2E1 aumentó.

En hepatocitos humanos, delafloxacin no mostró potencial para la inducción in vitro de CYP1A2, 2B6, 2C19 o 2C8, pero fue un inductor leve de CYP2C9 a una concentración de 100 µM y CYP3A4 a una concentración clínicamente relevante. Administración de 450 mg de DELABAX cada 12 horas durante 5 días a sujetos sanos (n = 22) antes y durante el día 6 con una dosis oral única de 5 mg de midazolam (un CYP3A sensible no afectó la C_{max} y el AUC para midazolam o 1- hidroxí midazolam en comparación con la administración de midazolam solo.

Delafloxacin no fue un inhibidor de los siguientes transportadores hepáticos y renales in vitro a concentraciones clínicamente relevantes: MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, OCT1 y OCT2. Delafloxacin no era un sustrato de OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 u OATP. Delafloxacin demostró ser un sustrato de P-gp y BCRP in vitro. La relevancia clínica de la administración conjunta de delafloxacin e inhibidores de P-gp y / o BCRP es desconocida.

Mecanismo biológico por el cual se pueden generar interacciones.

La glucuronidación de delafloxacin es la principal vía metabólica con metabolismo oxidativo que representa aproximadamente el 1% de la dosis administrada. La glucuronidación de delafloxacin está mediada principalmente por UGT1A1, UGT1A3 y UGT2B15. El medicamento original sin cambios es el componente predominante en el plasma. No hay metabolitos circulantes significativos en humanos.

Efectos que pueden generarse en el paciente (aumento o disminución de la efectividad).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las fluoroquinolonas forman quelatos con metales alcalinotérreos y cationes de metales de transición. Administración oral de delafloxacin con antiácidos que contienen aluminio o magnesio, con sucralfato, con cationes metálicos como hierro o con multivitaminas que contienen hierro o zinc, o con formulaciones que contienen cationes divalentes y trivalentes, como tabletas tamponadas con didanosina para suspensión oral o polvo Pediátrico para administración oral, puede interferir sustancialmente con la absorción de Delafloxacin, dando como resultado concentraciones sistémicas considerablemente más bajas que las deseadas. Por lo tanto, las tabletas de delafloxacin deben tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Dosificación y Grupo etario:

Delafloxacino comprimido

Administre Delafloxacino al menos 2 horas antes o 6 horas después de antiácidos que contienen Magnesio o Aluminio, o con Sucralfato, o con Cationes Metálicos (como Hierro o con preparaciones multivitaminicas que contengan Zinc o Hierro, o con comprimidos de didanosina buffereados para Suspensión Oral o Polvo Pediátrico para Solución Oral. Delafloxacino comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomarla tan pronto como sea posible en cualquier momento hasta 8 horas antes de su próxima dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la siguiente dosis, espere hasta la próxima dosis programada.

Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

No administre Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable con cualquier solución que contenga cationes multivalentes, por ejemplo, Calcio y Magnesio, a través de la misma Vía Intravenosa. No infundir Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable concomitantemente con otros medicamentos.

Régimen de dosificación recomendado

Para el tratamiento de adultos con ABSSSI, el régimen de dosificación recomendado de Delafloxacino es el siguiente:

- Administrar 300 mg de Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable cada 12 horas durante 60 minutos por Infusión Intravenosa durante 5 a 14 días, o
- Administrar 300 mg de Delafloxacino Polvo Liofilizado para Solución Inyectable cada 12 horas durante 60 minutos mediante Infusión Intravenosa, luego cambiar a un comprimido de Delafloxacino de 450 mg por Vía Oral cada 12 horas, según el criterio del médico, por una duración total de 5 a 14 días, o
- Administrar un comprimido de 450 mg de Delafloxacino por Vía Oral cada 12 horas durante una duración total de 5 a 14 días.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal

En la Tabla 7, ver líneas abajo, se describe la modificación de la dosis en función de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) que se recomienda en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe 15-29 mL / min / 1.73 m²).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En pacientes con insuficiencia renal grave que reciben Delafloxacino por Vía Intravenosa, se debe monitorizar estrechamente los niveles de creatinina sérica y la TFGe. Si el nivel de creatinina sérica aumenta, considere cambiar a Delafloxacino comprimidos. Suspender Delafloxacino si la TFGe disminuye a <15 mL / min / 1.73 m².

Tabla 7. Ajuste de la dosis de Delafloxacino en pacientes con insuficiencia renal

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (mL / min / 1,73 m²) ^a	Régimen de dosificación recomendado ^c	
	Delafloxacinó comprimidos	Delafloxacinó Polvo Liofilizado para Solución Inyectable ^b
30 - 89	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis
15-29	Sin ajuste de dosis	200 mg cada 12 horas <u>O</u> 200 mg cada 12 horas, luego <i>cambiar</i> a un comprimido de Delafloxacinó de 450 mg por Vía Oral cada 12 horas según criterio del médico
Enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) (<15), incluidos los pacientes en hemodiálisis (HD)	No recomendado ^d	
a. Según se calculó usando la ecuación de TFGe de MDRD de la siguiente manera: TFGe (mL / min / 1,73m²) =175 x (creatinina sérica)^{-1.154} x (edad)^{-0.203} x (0.742 si es mujer) x (1.212 si es afroamericano) b. Todas las dosis de delafloxacinó se administran por Infusión Intravenosa durante 60 minutos c. Para una duración total de tratamiento de 5 a 14 días d. No se recomienda debido a que la información es suficiente para proporcionar recomendaciones de dosificación		

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

La Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201045297 en cuanto a la indicación, contraindicaciones, precauciones y advertencias y presentarlos en la solicitud del Registro Sanitario.

Con relación al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 0, se evidencia que el documento está dirigido a México, por lo cual, la Sala solicita allegar un PGR dirigido a Colombia, donde se contemplen el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización a utilizar en el país, tanto de rutina como adicionales, si lo consideran pertinente, o bien, se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR presentado se aplicará localmente. Esta información debe ser presentada en la solicitud del Registro Sanitario.

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



3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. EVENITY® 210 mg

Expediente : 20166381
Radicado : 20191132607 / 20201029218
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

La dosis de 210 mg está contenida en 2 jeringas prellenadas. Cada jeringa prellenada contiene 105 mg de Romosozumab en 1,17 mL de solución (90mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Evenity está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con aumento del riesgo de fractura. Evenity reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, clínicas y no vertebrales.

Evenity incrementa de manera significativa la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cadera total y cuello femoral.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Evenity está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida.

Hipersensibilidad

Evenity está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a Romosozumab o a cualquier componente de la formulación del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

Hipocalcemia

Se ha observado hipocalcemia transitoria en pacientes que reciben Evenity. Se debe corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con Evenity.

Supervisar a los pacientes para evaluar la presencia de signos y síntomas de hipocalcemia. Los pacientes deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se produjeron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas en el grupo de Evenity, que incluyen angioedema, eritema multiforme y urticaria. Si ocurre una reacción alérgica anafiláctica u otra reacción alérgica clínicamente significativa, se debe empezar un tratamiento apropiado e interrumpir el uso de Evenity.

Infarto de Miocardio y Accidente Cerebrovascular

En dos estudios controlados de gran envergadura sobre fracturas en los que se usó Evenity para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, se adjudicaron prospectivamente eventos cardiovasculares de infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular. En el estudio doble ciego con control activo (N = 4.054), durante la fase de tratamiento de 12 meses con Evenity, ocurrieron IM en 16 mujeres (0,8%) del grupo de Evenity y 5 (0,2%) del grupo de alendronato; ocurrieron accidentes cerebrovasculares en 13 mujeres (0,6%) del grupo de Evenity y 7 (0,3%) del grupo de alendronato. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de IM o accidente cerebrovascular. En el estudio doble

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

ciego controlado con placebo (N = 7.157), durante la fase de tratamiento de 12 meses con Evenity, ocurrieron IM en 9 mujeres (0,3%) del grupo de Evenity y 8 (0,2%) del grupo de placebo; ocurrieron accidentes cerebrovasculares en 8 mujeres (0,2%) del grupo de Evenity y 10 (0,3%) del grupo de placebo. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de IM o accidente cerebrovascular.

No se ha establecido una relación causal entre Evenity y estos eventos. En ambos estudios, la mayoría de las participantes tenían factores de riesgo comunes de enfermedades cardiovasculares, y dentro de cada estudio, los factores de riesgo cardiovasculares estaban equilibrados en los distintos grupos de tratamiento. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio en los pacientes con mayor riesgo de IM o accidente cerebrovascular. Se les debe indicar a los pacientes que estén atentos a los síntomas de IM y accidente cerebrovascular y que soliciten atención médica inmediata en caso de que se presenten dichos síntomas. Si un paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Evenity.

Osteonecrosis Mandibular

La osteonecrosis mandibular (ONM), la cual puede ocurrir de forma espontánea, se asocia generalmente con la extracción dental y/o infección local con retraso en la cicatrización y ha ocurrido en raras ocasiones en pacientes que reciben Evenity en estudios clínicos.

Los pacientes de los cuales se sospecha que pueden tener o desarrollar ONM mientras reciben Evenity deben recibir atención de un odontólogo o cirujano oral. La interrupción del tratamiento con Evenity se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Fractura Femoral Atípica

En pacientes recibiendo Evenity en estudios clínicos, se observó en raras ocasiones fractura atípica por baja energía o fractura por traumatismo leve de la diáfisis femoral, que puede ocurrir de forma espontánea. Se debe sospechar de presencia de fractura atípica en cualquier paciente que presente dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle y se le debe evaluar para descartar una fractura incompleta del fémur. Al paciente que presente una fractura atípica del fémur también se le debe evaluar para ver si presenta síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. La interrupción del tratamiento con Evenity se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Reacciones adversas:

Resumen del Perfil de Seguridad

Las reacciones adversas que se describen en la siguiente tabla se basan en datos agrupados de 12 meses sobre 3.695 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y 163 hombres con osteoporosis que recibieron tratamiento con Evenity en estudios clínicos Fase II y Fase III controlados con placebo. Las reacciones adversas de los pacientes tratados con Evenity (n = 2.040) en un estudio de Fase III doble ciego con control activo fueron de tipo similar a las observadas en los estudios controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/10$) de los datos de seguridad agrupados fueron infección viral de las vías respiratorias superiores y artralgia.

Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se muestran a continuación por clase de sistemas y órganos, y frecuencia, según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$).

Tabla 2. Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clase de Sistemas y Órganos	Reacción Adversa	Frecuencia Según CIOMS
Infecciones e infestaciones	Infección viral de las vías respiratorias superiores	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a	Frecuente
	Rash	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Raro
	Eritema multiforme	Raro
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia ^b	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conector	Artralgia	Muy frecuente
	Cervicalgia	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema periférico	Frecuente
	Reacciones en el lugar de la inyección ^c	Frecuente

- ^a. Ver las Contraindicaciones y las Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.
- ^b. Definido como calcio sérico ajustado a la albúmina que estaba por debajo del límite inferior de normalidad.
- ^c. Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron dolor y eritema.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. Se ha evaluado la inmunogenicidad de Romosozumab mediante un inmunoensayo de detección de anticuerpos antiRomosozumab de unión. Para los pacientes en los que el inmunoensayo de detección en suero fue positivo, se realizó un ensayo in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En las mujeres posmenopáusicas que recibieron dosis de Evenity de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiRomosozumab fue de 18,1% (1.072 de 5.914) para anticuerpos de unión y 0,8% (50 de 5.914) para anticuerpos neutralizantes. En todas las dosis estudiadas en mujeres posmenopáusicas, la incidencia combinada de



anticuerpos de unión y anticuerpos neutralizantes fue similar a la dosis de 210 mg mensuales, respectivamente. En los hombres con osteoporosis que recibieron dosis de Evenity de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiRomosozumab fue coherente [17,3% (28 de 162) para anticuerpos de unión y 0,6% (1 de 162) para anticuerpos neutralizantes] con la observada en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. En los estudios clínicos no se observó ningún impacto en la eficacia y seguridad de Romosozumab en presencia de anticuerpos antiRomosozumab.

Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios de interacción de fármacos con Evenity.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben Evenity.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Evenity es de 210 mg administrados por vía subcutánea. Administrar Evenity una vez al mes por 12 meses.

Los pacientes deben estar adecuadamente suplementados con calcio y vitamina D.

Si se omite una dosis de Evenity, esta debe administrarse tan pronto como pueda reprogramarse. A partir de entonces, Evenity se puede programar cada mes desde la fecha de la última dosis.

Después de completar el tratamiento con Evenity, debe considerarse el cambio a otra terapia para la osteoporosis.

Método de Administración

La administración la debe realizar un individuo que haya sido capacitado para administrar el producto. Para administrar la dosis de 210 mg, aplicar 2 inyecciones subcutáneas de Evenity.

Para tener instrucciones detalladas respecto al almacenamiento, manipulación y administración, se deben seguir las pautas que se brindan en las "Instrucciones de Uso".

Instrucciones Importantes sobre la Administración

- Inspeccionar visualmente Evenity antes de la administración en busca de partículas y alteración de la coloración. Evenity es una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo claro. No utilizar si la solución está turbia, contiene partículas o hay alteración en su coloración.
- Administrar Evenity en el abdomen, muslo o en la parte superior del brazo por vía subcutánea. Si se desea utilizar el mismo sitio de inyección, se debe asegurar de que no sea exactamente el mismo lugar del sitio de inyección que se utilizó para una inyección previa. No inyectar en áreas donde la piel esté sensible, presente moretones o esté roja o rígida.

Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis en estudios clínicos con Evenity.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones Especiales:

Embarazo

Resumen de Riesgos

No hay estudios con Evenity en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce si Evenity causa daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

En los estudios reproductivos que se realizaron en ratas, los efectos relacionados con Romosozumab se limitaron a un ligero aumento en la incidencia de procesos ventrales reducidos sobre la sexta vértebra cervical. Este hallazgo se consideró un retraso en el desarrollo de un proceso esquelético que no se encuentra en los seres humanos. Los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana.

Datos Animales

Se evaluaron los efectos reproductivos y de desarrollo de Romosozumab en ratas en un estudio preliminar y definitivo de desarrollo embrionario-fetal, un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario y un estudio prenatal y posnatal.

En ratas preñadas que recibieron Romosozumab en exposiciones al menos 30 veces superiores que la exposición sistémica que se observó en seres humanos luego de una dosis subcutánea mensual de 210 mg de Romosozumab (con base en la comparación del ABC), los efectos relacionados con Romosozumab se limitaron a un ligero aumento en la incidencia de procesos ventrales reducidos sobre la sexta vértebra cervical en fetos en el Día 21 de Gestación, lo cual se resolvió en las crías mediante exámenes posnatales. Esta variación representa un ligero retraso en el desarrollo de un proceso esquelético que no se encuentra en los seres humanos, y, por lo tanto, este hallazgo no es relevante en humanos.

Las anomalías esqueléticas (incluidas la sindactilia y la polidactilia), ocurrieron en 1 de 75 crías en todos los estudios. Con base en el peso de la evidencia (incluida la incidencia de la única cría, la exposición media del grupo a Romosozumab, la presencia de anticuerpos antiRomosozumab en la madre y la ausencia de malformaciones esqueléticas en exposiciones maternas y fetales sustancialmente más elevadas), se llegó a la conclusión de que estas observaciones no tenían relación con Romosozumab. No hubo efectos adversos en el crecimiento y desarrollo posnatal.

La sindactilia ocurre en una alta incidencia en la esclerostosis, pero no para la mutación genética en pacientes heterocigotos. En el desarrollo del feto humano, el riesgo de desarrollar malformaciones en los dedos luego de exposición a Romosozumab, es bajo debido a que el momento de formación de éstos en los humanos es en el primer trimestre, cuando la transferencia placentaria de inmunoglobulinas es limitada.

Lactancia

Se desconoce si Evenity está presente en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y por el potencial de efectos adversos de Evenity en los infantes lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o descontinuar Evenity. Debe tenerse en cuenta el beneficio potencial de Evenity para la madre o el beneficio potencial de la lactancia para los infantes.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Evenity en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos sobre los criterios de valoración de fertilidad en dosis de hasta 300 mg/kg (100 veces la dosis clínica).

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Evenity en población pediátrica.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población Geriátrica

De las 6.525 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con Evenity en estudios clínicos, 5.222 (80%) fueron ≥ 65 años y 2.385 (36,6%) fueron ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) o que reciban diálisis corren mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda la supervisión estrecha de los niveles de calcio. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es necesaria en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciban diálisis.

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. 2019015368 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.2.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191132607
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191132607

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

La dosis de 210 mg está contenida en 2 jeringas prellenadas. Cada jeringa prellenada contiene 105 mg de Romosozumab en 1,17 mL de solución (90mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Evenity está indicado como agente alternativo para pacientes posmenopáusicas con alto riesgo de fractura definido por una historia de fracturas o múltiples factores de riesgo de fractura por osteoporosis, quienes no responden o no toleran otras terapias.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Evenity está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida.

Hipersensibilidad

Evenity está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a Romosozumab o a cualquier componente de la formulación del producto.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

Hipocalcemia

Se ha observado hipocalcemia transitoria en pacientes que reciben Evenity. Se debe corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con Evenity.

Supervisar a los pacientes para evaluar la presencia de signos y síntomas de hipocalcemia. Los pacientes deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se produjeron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas en el grupo de Evenity, que incluyen angioedema, eritema multiforme y urticaria. Si ocurre una reacción alérgica anafiláctica u otra reacción alérgica clínicamente significativa, se debe empezar un tratamiento apropiado e interrumpir el uso de Evenity.

Infarto de Miocardio y Accidente Cerebrovascular

En dos estudios controlados de gran envergadura sobre fracturas en los que se usó Evenity para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, se adjudicaron prospectivamente eventos cardiovasculares de infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular. En el estudio doble ciego con control activo (N = 4.054), durante la fase de tratamiento de 12 meses con Evenity, ocurrieron IM en 16 mujeres (0,8%) del grupo de Evenity y 5 (0,2%) del grupo de alendronato; ocurrieron accidentes cerebrovasculares en 13 mujeres (0,6%) del grupo de Evenity y 7 (0,3%) del grupo de alendronato. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de IM o accidente cerebrovascular. En el estudio doble ciego controlado con placebo (N = 7.157), durante la fase de tratamiento de 12 meses con Evenity, ocurrieron IM en 9 mujeres (0,3%) del grupo de Evenity y 8 (0,2%) del grupo de placebo; ocurrieron accidentes cerebrovasculares en 8 mujeres (0,2%) del grupo de Evenity y 10 (0,3%) del grupo de placebo. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de IM o accidente cerebrovascular.

No se ha establecido una relación causal entre Evenity y estos eventos. En ambos estudios, la mayoría de las participantes tenían factores de riesgo comunes de enfermedades cardiovasculares, y dentro de cada estudio, los factores de riesgo cardiovasculares estaban equilibrados en los distintos grupos de tratamiento. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio en los pacientes con mayor riesgo de IM o accidente cerebrovascular. Se les debe indicar a los pacientes que estén atentos a los síntomas de IM y accidente cerebrovascular y que soliciten atención médica inmediata en caso de que se presenten dichos síntomas. Si un paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Evenity.

Osteonecrosis Mandibular

La osteonecrosis mandibular (ONM), la cual puede ocurrir de forma espontánea, se asocia generalmente con la extracción dental y/o infección local con retraso en la cicatrización y ha ocurrido en raras ocasiones en pacientes que reciben Evenity en estudios clínicos.

Los pacientes de los cuales se sospecha que pueden tener o desarrollar ONM mientras reciben Evenity deben recibir atención de un odontólogo o cirujano oral. La

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

interrupción del tratamiento con Evenity se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Fractura Femoral Atípica

En pacientes recibiendo Evenity en estudios clínicos, se observó en raras ocasiones fractura atípica por baja energía o fractura por traumatismo leve de la diáfisis femoral, que puede ocurrir de forma espontánea. Se debe sospechar de presencia de fractura atípica en cualquier paciente que presente dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle y se le debe evaluar para descartar una fractura incompleta del fémur. Al paciente que presente una fractura atípica del fémur también se le debe evaluar para ver si presenta síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. La interrupción del tratamiento con Evenity se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Reacciones adversas:

Resumen del Perfil de Seguridad

Las reacciones adversas que se describen en la siguiente tabla se basan en datos agrupados de 12 meses sobre 3.695 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y 163 hombres con osteoporosis que recibieron tratamiento con Evenity en estudios clínicos Fase II y Fase III controlados con placebo. Las reacciones adversas de los pacientes tratados con Evenity (n = 2.040) en un estudio de Fase III doble ciego con control activo fueron de tipo similar a las observadas en los estudios controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/10$) de los datos de seguridad agrupados fueron infección viral de las vías respiratorias superiores y artralgia.

Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se muestran a continuación por clase de sistemas y órganos, y frecuencia, según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$).

Tabla 3. Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Clase de Sistemas y Órganos	Reacción Adversa	Frecuencia Según CIOMS
Infecciones e infestaciones	Infección viral de las vías respiratorias superiores	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a	Frecuente
	Rash	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Raro
	Eritema multiforme	Raro

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia ^b	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conector	Artralgia	Muy frecuente
	Cervicalgia	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema periférico	Frecuente
	Reacciones en el lugar de la inyección ^c	Frecuente

- d. Ver las Contraindicaciones y las Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.
- e. Definido como calcio sérico ajustado a la albúmina que estaba por debajo del límite inferior de normalidad.
- f. Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron dolor y eritema.

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. Se ha evaluado la inmunogenicidad de Romosozumab mediante un inmunoensayo de detección de anticuerpos antiRomosozumab de unión. Para los pacientes en los que el inmunoensayo de detección en suero fue positivo, se realizó un ensayo in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En las mujeres posmenopáusicas que recibieron dosis de Evenity de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiRomosozumab fue de 18,1% (1.072 de 5.914) para anticuerpos de unión y 0,8% (50 de 5.914) para anticuerpos neutralizantes. En todas las dosis estudiadas en mujeres posmenopáusicas, la incidencia combinada de anticuerpos de unión y anticuerpos neutralizantes fue similar a la dosis de 210 mg mensuales, respectivamente. En los hombres con osteoporosis que recibieron dosis de Evenity de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiRomosozumab fue coherente [17,3% (28 de 162) para anticuerpos de unión y 0,6% (1 de 162) para anticuerpos neutralizantes] con la observada en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. En los estudios clínicos no se observó ningún impacto en la eficacia y seguridad de Romosozumab en presencia de anticuerpos antiRomosozumab.

Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios de interacción de fármacos con Evenity.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben Evenity.

Acta No. 09 de 2020 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

La dosis recomendada de Evenity es de 210 mg administrados por vía subcutánea. Administrar Evenity una vez al mes por 12 meses.

Los pacientes deben estar adecuadamente suplementados con calcio y vitamina D.

Si se omite una dosis de Evenity, esta debe administrarse tan pronto como pueda reprogramarse. A partir de entonces, Evenity se puede programar cada mes desde la fecha de la última dosis.

Después de completar el tratamiento con Evenity, debe considerarse el cambio a otra terapia para la osteoporosis.

Método de Administración

La administración la debe realizar un individuo que haya sido capacitado para administrar el producto. Para administrar la dosis de 210 mg, aplicar 2 inyecciones subcutáneas de Evenity.

Para tener instrucciones detalladas respecto al almacenamiento, manipulación y administración, se deben seguir las pautas que se brindan en las “Instrucciones de Uso”.

Instrucciones Importantes sobre la Administración

- Inspeccionar visualmente Evenity antes de la administración en busca de partículas y alteración de la coloración. Evenity es una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo claro. No utilizar si la solución está turbia, contiene partículas o hay alteración en su coloración.
- Administrar Evenity en el abdomen, muslo o en la parte superior del brazo por vía subcutánea. Si se desea utilizar el mismo sitio de inyección, se debe asegurar de que no sea exactamente el mismo lugar del sitio de inyección que se utilizó para una inyección previa. No inyectar en áreas donde la piel esté sensible, presente moretones o esté roja o rígida.

Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis en estudios clínicos con Evenity.

Poblaciones Especiales:

Embarazo

Resumen de Riesgos

No hay estudios con Evenity en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce si Evenity causa daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

En los estudios reproductivos que se realizaron en ratas, los efectos relacionados con Romosozumab se limitaron a un ligero aumento en la incidencia de procesos ventrales reducidos sobre la sexta vértebra cervical. Este hallazgo se consideró un retraso en el desarrollo de un proceso esquelético que no se encuentra en los seres humanos. Los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana.



Datos Animales

Se evaluaron los efectos reproductivos y de desarrollo de Romosozumab en ratas en un estudio preliminar y definitivo de desarrollo embrionario-fetal, un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario y un estudio prenatal y posnatal.

En ratas preñadas que recibieron Romosozumab en exposiciones al menos 30 veces superiores que la exposición sistémica que se observó en seres humanos luego de una dosis subcutánea mensual de 210 mg de Romosozumab (con base en la comparación del ABC), los efectos relacionados con Romosozumab se limitaron a un ligero aumento en la incidencia de procesos ventrales reducidos sobre la sexta vértebra cervical en fetos en el Día 21 de Gestación, lo cual se resolvió en las crías mediante exámenes posnatales. Esta variación representa un ligero retraso en el desarrollo de un proceso esquelético que no se encuentra en los seres humanos, y, por lo tanto, este hallazgo no es relevante en humanos.

Las anomalías esqueléticas (incluidas la sindactilia y la polidactilia), ocurrieron en 1 de 75 crías en todos los estudios. Con base en el peso de la evidencia (incluida la incidencia de la única cría, la exposición media del grupo a Romosozumab, la presencia de anticuerpos antiRomosozumab en la madre y la ausencia de malformaciones esqueléticas en exposiciones maternas y fetales sustancialmente más elevadas), se llegó a la conclusión de que estas observaciones no tenían relación con Romosozumab. No hubo efectos adversos en el crecimiento y desarrollo posnatal.

La sindactilia ocurre en una alta incidencia en la esclerostosis, pero no para la mutación genética en pacientes heterocigotos. En el desarrollo del feto humano, el riesgo de desarrollar malformaciones en los dedos luego de exposición a Romosozumab, es bajo debido a que el momento de formación de éstos en los humanos es en el primer trimestre, cuando la transferencia placentaria de inmunoglobulinas es limitada.

Lactancia

Se desconoce si Evenity está presente en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y por el potencial de efectos adversos de Evenity en los infantes lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o discontinuar Evenity. Debe tenerse en cuenta el beneficio potencial de Evenity para la madre o el beneficio potencial de la lactancia para los infantes.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Evenity en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos sobre los criterios de valoración de fertilidad en dosis de hasta 300 mg/kg (100 veces la dosis clínica).

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Evenity en población pediátrica.

Población Geriátrica

De las 6.525 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con Evenity en estudios clínicos, 5.222 (80%) fueron ≥ 65 años y 2.385 (36,6%) fueron ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de insuficiencia hepática.

Acta No. 09 de 2020 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.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) o que reciban diálisis corren mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda la supervisión estrecha de los niveles de calcio. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es necesaria en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciban diálisis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191132607 en cuanto a las contraindicaciones e indicación y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del PGR del producto Evenity, se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

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. Por lo tanto, de ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Por último, 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 romosozumab 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.

3.1.2.2. MYLOTARG®

Expediente : 20165624
Radicado : 20191123026 / 20201059587
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 5mg de Gentuzumab ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:
MYLOTARG® se indica para:

- Leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada (tratamiento combinado).
 - Tratamiento combinado con daunorubicina (DNR) y citarabina (AraC) para pacientes mayores de 15 años con LMA positiva para CD33 *de novo* no tratada previamente, excepto leucemia promielocítica aguda (LPA).
- LMA recién diagnosticada (monoterapia).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratamiento con agente único para LMA positiva para CD33 recién diagnosticada en pacientes adultos.
 - LMA recidivante o resistente al tratamiento.

Tratamiento de LMA positiva para CD33 recidivante o resistente al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos mayores de 2 años.

Contraindicaciones:

La hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad, incluida la Enfermedad Hepática Venooclusiva/Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (EVO/SOS).

En estudios clínicos con MYLOTARG®, en pacientes con LMA recidivante o *de novo* no tratada previamente, se informó hepatotoxicidad, incluidos eventos hepáticos de EVO/SOS potencialmente mortales y, a veces, mortales.

Se ha informado hepatotoxicidad, incluidos eventos de EVO/SOS, con la administración de MYLOTARG® como agente único, y como parte de un régimen de quimioterapia de combinación, en pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática ni trasplante de células precursoras hematopoyéticas (HSCT).

Según un análisis de los factores de riesgo potenciales, los pacientes adultos que recibieron MYLOTARG® como monoterapia, ya sea antes o después de un HSCT, y los pacientes con deterioro hepático moderado o severo tienen mayor riesgo de presentar EVO/SOS.

Se ha informado muerte por insuficiencia hepática y por EVO/SOS en pacientes que recibieron MYLOTARG®. Debido al riesgo de EVO/SOS, monitoree con atención para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, que pueden incluir aumentos en alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total y fosfatasa alcalina, que se deben monitorear antes de administrar cada dosis de MYLOTARG®, hepatomegalia (puede ser dolorosa), rápido aumento de peso y ascitis. Es posible que monitorear solamente la bilirrubina total no permita identificar a todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En cuanto a pacientes que presentan resultados anormales en pruebas hepáticas y pacientes que prosiguen con HSCT, se recomienda monitorear con mayor frecuencia para detectar signos clínicos y síntomas de hepatotoxicidad. Se recomienda monitorear con atención durante el periodo posterior al HSCT, según sea apropiado. No se encontró una relación definitiva entre EVO/SOS y el tiempo de HSCT en relación con mayores dosis de monoterapia con MYLOTARG®; sin embargo, en el estudio ALFA-0701 se recomendó un intervalo de 2 meses entre la última dosis de MYLOTARG® y el HSCT.

En el manejo terapéutico de signos y síntomas de toxicidad hepática se puede exigir la interrupción de la dosis o la suspensión del tratamiento con MYLOTARG®. En pacientes que sufren EVO/SOS, interrumpa la administración de MYLOTARG® y provea un tratamiento acorde a la práctica médica habitual.

Reacciones Relacionadas con la Infusión (Incluida Anafilaxia)

En estudios clínicos con MYLOTARG® se informaron reacciones relacionadas con la infusión, incluida anafilaxia. En el contexto poscomercialización se han informado reacciones mortales a la infusión. Los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión pueden incluir fiebre y escalofríos y, con menor frecuencia, hipotensión, taquicardia

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y síntomas respiratorios, que pueden darse durante las primeras 24 horas posteriores a la administración. Realice la infusión de MYLOTARG® con el cuidadoso monitoreo de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura.

Se recomienda la medicación previa con un corticosteroide, antihistamínico y acetaminofen (o paracetamol) 1 hora antes de la dosificación con MYLOTARG®. Interrumpa la infusión de inmediato si los pacientes presentan evidencia de reacciones severas, en especial disnea, broncoespasmo o hipertensión de significancia clínica. Se debe monitorear a los pacientes hasta que los signos y síntomas se resuelvan por completo. Es altamente recomendada la interrupción del tratamiento con MYLOTARG® si los pacientes presentan signos o síntomas de anafilaxia, incluidos síntomas respiratorios severos o hipertensión de significancia clínica.

Mielosupresión

En estudios clínicos con MYLOTARG® se informaron neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucemia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos potencialmente mortales o mortales. Las complicaciones asociadas con neutropenia y trombocitopenia pueden incluir infecciones y eventos de sangrado/hemorragia, respectivamente. Se informaron infecciones y eventos de sangrado/hemorragia, algunos potencialmente mortales o mortales.

Monitoree los hemogramas antes de cada dosis de MYLOTARG® y monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión durante el tratamiento con MYLOTARG®. Se indican pruebas de vigilancia clínica y de laboratorio de rutina durante y después del tratamiento con MYLOTARG®.

Es posible que el manejo terapéutico de los pacientes con infecciones, sangrado/hemorragias u otros efectos de mielosupresión severos, incluidas la neutropenia o la trombocitopenia persistente severas, requieran del retraso en la administración de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento con MYLOTARG®.

Síndrome de Lisis Tumoral (TLS)

En estudios clínicos con MYLOTARG®, se informó SLT (consulte la Sección 4.8). En el contexto poscomercialización, se han presentado informes mortales de SLT complicada por insuficiencia renal severa. En pacientes con LMA hiperleucocítica, se debe tener en cuenta la leucorreducción con hidroxíurea o leucaféresis para disminuir el recuento de GB periféricos hasta por $<30.000/\text{mm}^3$ antes de administrar MYLOTARG® a fin de reducir el riesgo de inducir un SLT.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de TLS y tratarlos de acuerdo con la práctica médica estándar. Se deben tomar medidas adecuadas para prevenir la aparición de hiperuricemia relacionada con lisis tumoral, como hidratación, administración de antihiperuricémicos (p. ej., alopurinol) u otros agentes para tratar la hiperuricemia (p. ej., rasburicasa).

Administración en LMA con Citogenética de Riesgo Adverso

Se ha mostrado la eficacia de MYLOTARG® en pacientes con LMA con citogenética de riesgo favorable e intermedio, con incertidumbre en cuanto al efecto en pacientes con citogenética adversa. En cuanto a pacientes tratados con MYLOTARG® en combinación con DNR y AraC para LMA *de novo* recién diagnosticada, cuando se disponga de los resultados del análisis de citogenética, examine si el posible beneficio de continuar el tratamiento con MYLOTARG® supera los riesgos para cada paciente.

Acta No. 09 de 2020 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

Tratamiento Combinado en LMA No Tratada Previamente

El perfil de seguridad general de MYLOTARG® se basa en datos de pacientes con leucemia mieloide aguda provenientes del estudio de tratamiento combinado ALFA-0701, estudios de monoterapia y la experiencia post-comercialización. En el estudio de tratamiento combinado, los datos de seguridad sobre eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) seleccionados, considerados más importantes para entender el perfil de seguridad de MYLOTARG®, comprendieron hemorragias de todos los grados, EVO de todos los grados e infecciones severas. Se determinó que todos estos EAET eran reacciones adversas al medicamento. La información sobre reacciones adversas al medicamento, de estudios de monoterapia, se presentan en la Tabla 5 para brindar una caracterización completa de las reacciones adversas.

En el estudio de tratamiento combinado ALFA-0701, las reacciones adversas serias con importancia clínica fueron hepatotoxicidad, incluidos EVO/SOS (3,8%), hemorragia (9,9%), infección severa (41,2%) y SLT (1,5%). En estudios de monoterapia, las reacciones adversas serias de importancia clínica también incluyeron reacciones relacionadas con la infusión (2,5%), trombocitopenia (21,7%) y neutropenia (34,3%).

Las reacciones adversas más frecuentes (>30%), en el estudio de tratamiento combinado, fueron hemorragia e infección. En estudios de monoterapia, las reacciones adversas más frecuentes (>30%) incluyeron pirexia, náuseas, infección, escalofríos, hemorragia, vómitos, trombocitopenia, fatiga, dolor de cabeza, estomatitis, diarrea, dolor abdominal y neutropenia.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥1%) que conllevaron la interrupción permanente en el estudio de tratamiento combinado fueron trombocitopenia, EVO, hemorragia e infección. Las reacciones adversas más frecuentes (≥1%) que conllevaron la interrupción permanente en los estudios de monoterapia fueron infección, hemorragia, insuficiencia multiorgánica y EVO.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas

En las Tablas 4 y 5 se muestran las reacciones adversas informadas en pacientes con LMA de novo no tratada previamente que recibieron MYLOTARG® en un estudio de combinación, y en pacientes con LMA que recibieron MYLOTARG® en estudios de monoterapia, respectivamente.

Las reacciones adversas al medicamento se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas (SOC). Dentro de cada SOC, se presentan las reacciones adversas al medicamento por orden de gravedad decreciente.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento Seleccionadas** Recopiladas durante una Revisión Retrospectiva de Eventos Predefinidos Informados en Pacientes con LMA De Novo No Tratada Previamente que Recibían MYLOTARG® (Tratamiento Combinado ALFA-0701)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infección ^{*,a}
Trastornos vasculares	Hemorragia ^{*,b}
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad hepática venooclusiva [*]

^{*}Incluye desenlace mortal.
^{**}Se recopilaron solo datos de seguridad seleccionados en este estudio de AML recién diagnosticada.

Abreviaturas: LMA= leucemia mieloide aguda

- a. La infección incluye cualquier término preferido informado para el tratamiento con gentuzumab ozogamicina obtenidos de la clasificación por órganos y sistemas, Infecciones e infestaciones del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.0, e incluye eventos mortales.
- b. Hemorragia incluye cualquier término preferido informado para el tratamiento con gentuzumab ozogamicina obtenidos de la consulta normalizada del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.0 (específica), para los términos de Hemorragia (con exclusión de los términos de laboratorio).

Tabla 5. Reacciones Adversas al Medicamento en Pacientes que Recibían MYLOTARG® en Estudios de Monoterapia.**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infección ^{*,a}
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Pancitopenia ^b Trombocitopenia ^c Neutropenia ^d Anemia ^e Leucopenia ^f Linfopenia ^g
Trastornos del sistema inmune	Reacción relacionada con la infusión ^h
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral Hiperglucemia ⁱ Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Trastornos cardiacos	Taquicardia ^j
Trastornos vasculares	Hemorragia ^{*,k} Hipotensión ^l Hipertensión ^m
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ⁿ
Trastornos gastrointestinales	Ascitis Vómitos Diarrea Dolor abdominal ^o Náuseas Estomatitis ^p Dispepsia Esofagitis Estreñimiento

Trastornos hepatobiliares	Enfermedad hepática venooclusiva ^{*,q} Insuficiencia hepática ^{*,#} Síndrome de Budd-Chiari [#] Hepatomegalia Aumento de las transaminasas ^r Hiperbilirrubinemia ^s Ictericia Función hepática anormal ^t Aumento de la glutamiltransferasa gamma
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^u Eritema ^v Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Insuficiencia multiorgánica [*] Pirexia ^w Edema ^x Fatiga ^y Escalofríos
Pruebas complementarias	Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abreviaturas: LMA= leucemia mieloide aguda; TP= término preferente.

*Incluye desenlace mortal.

#Único caso

**MYLOTARG® en el tratamiento de LMA recidivante (9 mg/m²) (Estudios 201, 202, 203).

- a. La infección incluye cualquier término preferido informado para el tratamiento con gentuzumab ozogamicina obtenidos de la clasificación por órganos y sistemas, Infecciones e infestaciones del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.0, e incluye eventos mortales.
- b. Pancitopenia incluye los siguientes TP informados: Pancitopenia y Síndrome de falla medular.
- c. Trombocitopenia incluye los siguientes TP informados: Disminución del recuento de plaquetas y Trombocitopenia.
- d. Neutropenia incluye los siguientes TP informados: Neutropenia, Granulocitopenia y Disminución del recuento de neutrófilos.
- e. Anemia incluye los siguientes TP informados: anemia y disminución de la hemoglobina.
- f. Leucopenia incluye los siguientes TP informados: Leucopenia y Disminución del recuento de glóbulos blancos.
- g. Linfopenia incluye los siguientes TP informados: Linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.
- h. Reacción relacionada con la infusión incluye los siguientes TP informados: Reacción relacionada con la infusión, Urticaria, Hipersensibilidad, Broncoespasmo, Hipersensibilidad al medicamento y Urticaria en el lugar de la inyección#.
- i. Hiperglucemia incluye los siguientes TP informados: Hiperglucemia y Aumento de la glucosa en la sangre#.
- j. Taquicardia incluye los siguientes TP informados: Taquicardia, Taquicardia sinusal, Aumento de frecuencia cardíaca# y Taquicardia supraventricular#.
- k. Hemorragia incluye cualquier término preferente informado para el tratamiento con gentuzumab ozogamicina obtenidos de la consulta normalizada del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.0 (específica), para los términos de Hemorragia (con exclusión de los términos de laboratorio).
- l. Hipotensión incluye los siguientes TP informados: Hipotensión y Disminución de la presión arterial#.
- m. Hipertensión incluye los siguientes TP informados: Hipertensión y Aumento de la presión arterial.
- n. Disnea incluye los siguientes TP informados: Disnea y Disnea de esfuerzo.
- o. Dolor abdominal incluye los siguientes TP informados: Dolor abdominal, Dolor en la zona inferior del abdomen, Dolor en la zona superior del abdomen, Dolor a la palpación abdominal, Abdomen sensible al tacto.
- p. Estomatitis incluye los siguientes TP informados: Inflamación de la mucosa, Dolor orofaríngeo, Estomatitis, Ulceración en la boca, Dolor oral, Formación de ampollas en mucosa bucal, Estomatitis aftosa, Ulceración en la lengua, Glosodinia, Eritema en la mucosa bucal, Glositis# y Formación de ampollas orofaríngeas#.
- q. Enfermedad hepática venooclusiva incluye los siguientes TP informados: Enfermedad venooclusiva y Enfermedad hepática venooclusiva**.
- r. Aumento de transaminasas incluye los siguientes TP informados: Aumento de transaminasas, Lesión hepatocelular, Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa y Aumento de enzimas hepáticas.
- s. Hiperbilirrubinemia incluye los siguientes TP informados: Aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
- t. Función hepática anormal incluye los siguientes TP informados: Prueba de función hepática anormal y Función hepática anormal.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- u. Erupción incluye los siguientes TP informados: Erupción, Dermatitis[#], Dermatitis alérgica[#], Dermatitis bullosa, Dermatitis de contacto, Dermatitis exfoliativa[#], Erupción por medicamento, Prurito alérgico[#], Erupción eritematosa[#], Erupción macular[#], Erupción maculopapular, Erupción papular, Erupción prurítica y Erupción vesicular[#].
- v. Eritema incluye los siguientes TP informados: Eritema en el lugar del catéter, Eritema y Eritema en el lugar de la infusión[#].
- w. Pirexia incluye los siguientes TP informados: Pirexia, Aumento de la temperatura corporal e Hipertermia.
- x. Edema incluye los siguientes TP informados: Edema, Edema facial, Edema periférico, Inflamación del rostro, Edema generalizado y Edema periorbital.
- y. Fatiga incluye los siguientes TP informados: Fatiga, Astenia, Letargia y Malestar.

Monoterapia en LMA Recién Diagnosticada

La evaluación de seguridad de MYLOTARG® (6 mg/m² luego 3 mg/m², con 7 días entre las dosis), como monoterapia, se basa en un ensayo aleatorizado y abierto de Fase 3 de MYLOTARG® (N= 118) frente al mejor cuidado sintomático (BSC) (N= 119) en pacientes con LMA no tratada previamente elegibles para recibir quimioterapia intensiva en el Estudio AML-19 (consulte la Sección 5.1, LMA Recién Diagnosticada).

La incidencia general de reacciones adversas de cualquier grado en el AML-19 fue del 87% en el grupo con MYLOTARG® y del 90% en el grupo con BSC. La incidencia de reacciones adversas ≥ Grado 3 fue del 61% en el grupo con MYLOTARG® y del 68% en el grupo con BSC. Se informó muerte por cualquier evento adverso en 19 (17%) en el grupo con MYLOTARG® y en 23 (20%) en el grupo con BSC.

Tabla 6. Reacciones Adversas Seleccionadas en AML-19

	MYLOTARG®		Mejor Cuidado Sintomatico	
	N= 111		N= 114	
	Cualquier Grado	Grado >3	Cualquier Grado	Grado >3
Hígado	57 (51%)	8 (7%)	52 (46%)	7 (6%)
Fatiga	51 (46%)	13 (12%)	69 (61%)	24 (21%)
Infección	49 (44%)	39 (35%)	48 (42%)	39 (34%)
Cardiaco	31 (28%)	7 (6%)	37 (33%)	16 (14%)
Sangrado	28 (25%)	14 (13%)	34 (30%)	14 (12%)
Neutropenia febril	20 (18%)	20 (18%)	27 (24%)	27 (24%)
Metabólico	18 (16%)	4 (4%)	17 (15%)	7 (6%)
Renal	7 (6%)	4 (4%)	9 (8%)	5 (4%)

Monoterapia en LMA Recidivante o Resistente al Tratamiento

Las reacciones adversas descritas en esta sección reflejan la exposición a MYLOTARG® 3 mg/m² los Días 1, 4 y 7 como monoterapia en 57 pacientes con AML recidivante tratados con MyloFrance-1. Los 57 (100%) pacientes recibieron las 3 dosis programadas de MYLOTARG®.



Durante el tratamiento, los EAET de Grado 3 que se dieron en más del 1% de los pacientes incluyeron sepsis (32%), fiebre (16%), erupción (11%), neumonía (7%), sangrado (7%), mucositis (4%), dolor (4%), diarrea (2%), dolor de cabeza (2%), taquicardia (2%) y edema pulmonar (2%). No se observó toxicidad de Grado 4. Los EAET de cualquier grado que se dieron en más del 15% de los pacientes incluyeron fiebre (79%), infección (42%), aumento de AST (40%), sangrado (23%), náuseas y vómitos (21%), estreñimiento (21%), mucositis (21%), dolor de cabeza (19%), aumento de ALT (16%) y erupción (16%). No se produjeron muertes infecciosas. 4 (7%) pacientes presentaron hiperbilirrubinemia de Grado 1 o 2. No hubo episodios de EVO. Siete pacientes recibieron HSCT después del tratamiento con MYLOTARG®. Tres pacientes recibieron un trasplante de médula ósea (BMT) alogénico y 4 recibieron tratamiento con BMT autólogo. Ningún paciente presentó EVO después de HSCT.

Experiencia Poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas al medicamento durante la administración de MYLOTARG® posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos gastrointestinales: Colitis neutropénica*

Infecciones e infestaciones: infecciones pulmonares por hongos, incluidas Micosis pulmonar y Neumonía por *Pneumocystis jirovecii**, e infecciones bacterianas, incluida infección por *Stenotrophomonas*.

Trastornos renales y urinarios: Cistitis hemorrágica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonía intersticial

*Incluye eventos mortales.

Descripción de Reacciones Adversas al Medicamento Seleccionadas

Hepatotoxicidad, Incluida EVO/SOS Hepáticos

En el estudio de tratamiento combinado en pacientes con AML de novo no tratada previamente, que recibieron dosis fraccionadas de MYLOTARG® en combinación con quimioterapia (N= 131), se informó hepatotoxicidad, incluidos eventos de EVO/SOS hepáticos potencialmente mortales y, a veces, mortales. Cinco (3,7%) pacientes sufrieron hepatotoxicidad con desenlace mortal en el estudio de tratamiento combinado.

En el estudio de tratamiento combinado (N= 131), se informaron eventos de EVO en 6 (4,6%) pacientes durante o después del tratamiento, 2 (1,5%) fueron mortales. Cinco (3,8%) de estos eventos de EVO se dieron en el plazo de 28 días de la última dosis de MYLOTARG®. Un evento de EVO se dio más de 28 días después de la última dosis de MYLOTARG®, y 1 de estos se dio pocos días después de haber comenzado un régimen de acondicionamiento para HSCT. El tiempo mediano desde la última dosis de MYLOTARG® hasta la aparición de EVO fue de 9 días (rango: 2-298 días). También se informó en 2 pacientes que recibían MYLOTARG® como tratamiento de seguimiento después de una recaída de LMA posterior a la quimioterapia en el grupo de control del estudio de tratamiento combinado. Ambos pacientes sufrieron de EVO más de 28 días después de la última dosis de MYLOTARG®. Uno de estos presentó EVO 25 días después del HSCT subsiguiente.

En MyloFrance-1 (MYLOTARG® 3 mg/m² los Días 1, 4 y 7), no se informaron eventos de EVO en ninguno de los 57 pacientes durante o después del tratamiento, o después de HSCT posterior a la finalización del tratamiento con MYLOTARG®.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según un análisis de los factores de riesgo teórico, los pacientes adultos que recibieron MYLOTARG® como monoterapia, los pacientes que habían recibido un HSCT antes de exponerse a gentuzumab ozogamicina fueron 2,6 veces más propensos (IC del 95%: 1,448; 4,769) a presentar EVO que los pacientes sin HSCT antes del tratamiento con gentuzumab ozogamicina; los pacientes que habían recibido un HSCT después del tratamiento con gentuzumab ozogamicina fueron 2,9 veces más propensos (IC del 95%: 1,502; 5,636) a presentar EVO que los pacientes sin HSCT después del tratamiento con gentuzumab ozogamicina; y los pacientes con deterioro hepático moderado/severo en el periodo inicial fueron 8,7 veces más propensos (IC del 95%: 1,879; 39,862) a presentar EVO que los pacientes sin deterioro hepático moderado/severo en el periodo inicial.

Se debe monitorear a los pacientes para comprobar la hepatotoxicidad según lo recomendado en la Sección 4.4. En el manejo terapéutico de los signos y síntomas de toxicidad hepática puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con MYLOTARG®.

Mielosupresión

En el estudio de tratamiento combinado en pacientes con LMA de novo no tratada previamente, que recibieron dosis fragmentadas de MYLOTARG® en combinación con quimioterapia, se observaron disminuciones de Grado 3/4 en leucocitos, neutrófilos y plaquetas en 131 (100%), 124 (96,1%) y 131 (100%) pacientes, respectivamente.

Durante la fase de inducción, en 109 (83,2%) y 99 (75,6%) pacientes se habían repuesto las plaquetas hasta recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. Los tiempos medianos hasta la reposición de plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fueron 34 y 35 días, respectivamente. Durante la fase de consolidación 1, en 92 (94,8%) y 71 (73,2%) pacientes se habían repuesto las plaquetas hasta recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. Los tiempos medianos hasta la reposición de plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fueron 32 y 35 días, respectivamente. Durante la fase de consolidación 2, en 80 (97,6%) y 70 (85,4%) pacientes se habían repuesto las plaquetas hasta recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. Los tiempos medianos hasta la reposición de plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fueron 36,5 y 43 días, respectivamente.

Del total de pacientes, 22 (20,4%) presentaron trombocitopenia con recuentos plaquetarios de <50.000/mm³ con persistencia de 45 días después de iniciar el tratamiento para pacientes con respuesta (RC y remisión completa con reposición plaquetaria incompleta [CRp]). La cantidad de pacientes con trombocitopenia persistente se mantuvo similar entre los ciclos de tratamiento (8 [7,4%] pacientes en la fase de inducción, 8 [8,5%] en la fase de consolidación 1 y 10 [13,2%] en la fase de consolidación 2).

Durante la fase de inducción, 121 (92,4%) y 118 (90,1%) pacientes presentaron una reposición de neutrófilos documentada hasta un ANC de 500/mm³ y 1000/mm³, respectivamente. El tiempo mediano de la reposición de neutrófilos hasta el ANC de 500/mm³ y 1000/mm³ fue de 25 días. En la primera fase de consolidación del tratamiento 94 (96,9%) pacientes presentaron una reposición de neutrófilos hasta recuentos de 500/mm³ y 91 (94%) pacientes presentaron una reposición hasta recuentos de 1000/mm³. Los tiempos medianos de la reposición de neutrófilos hasta ANC de 500/mm³ y 1000/mm³ fueron de 21 y 25 días, respectivamente. En la segunda fase de consolidación 80 (97,6%) pacientes presentaron una reposición de neutrófilos hasta recuentos de 500/mm³ y 79 (96,3%) pacientes presentaron una reposición hasta recuentos de 1000/mm³. Los tiempos medianos de la reposición de neutrófilos hasta ANC de 500/mm³ y 1000/mm³ fueron de 22 y 27 días, respectivamente.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio de tratamiento de combinación, en pacientes con LMA de novo tratados con dosis fraccionadas de MYLOTARG®, en combinación con quimioterapia (N= 131), 102 (77,9%) pacientes presentaron infecciones severas por cualquier causa (Grado ≥ 3). Se informó muerte por choque séptico, relacionada con el tratamiento, en 1 (0,8%) paciente.

En el estudio AML-19 (monoterapia con MYLOTARG® 6 mg/m² el Día 1 y 3 mg/m² el Día 8), se informaron infecciones de todos los grados en especial Grado 3 o mayor en 49/111 (44%) y 39/111 (35%) pacientes, respectivamente. En MyloFrance-1 (monoterapia con MYLOTARG® 3 mg/m²), se informaron sepsis y neumonía Grado 3 en el 32% y 7% de los pacientes, respectivamente. Ningún paciente presentó infecciones Grado 4.

En el estudio de tratamiento combinado (N= 131), se informaron eventos de sangrado/hemorragia de todos los grados y Grado 3/4 en 118 (90,1%) y 27 (20,6%) pacientes, respectivamente. Los eventos de sangrado/hemorragia Grado 3 más frecuentes fueron epistaxis (1,5%), hemoptisis (3,1%) y hematuria (2,3%). Se informaron eventos de sangrado/hemorragia Grado 4 en 4 (3,1%) pacientes (hemorragia gastrointestinal, hemorragia y hemorragia alveolar pulmonar [2 pacientes]). Se informaron eventos de sangrado/ hemorragias mortales en 3 (2,3%) pacientes (hematoma cerebral, hematoma intracraneal y hematoma subdural).

En el estudio AML-19 (monoterapia con MYLOTARG® 6 mg/m² el Día 1 y 3 mg/m² el Día 8), se informó sangrado de todos los grados y de Grado 3 o mayor en 28/111 (25%) y 14/111 (13%) pacientes, respectivamente. 1/111 (1%) paciente sufrió sangrado mortal. En MyloFrance-1 (monoterapia con MYLOTARG® 3 mg/m²), se informó sangrado de Grado 3 en 4/57 (7%) pacientes, pero ninguno presentó hemorragia de Grado 4.

Es posible que el manejo terapéutico de los pacientes con infecciones, sangrado/hemorragias u otros efectos de mielosupresión severos, incluidas la neutropenia o la trombocitopenia persistente severas, requieran del retraso en la administración de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento con MYLOTARG®.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de la inmunogenicidad.

En estudios clínicos de MYLOTARG® en pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento, se evaluó la inmunogenicidad de MYLOTARG® con 2 ensayos inmunoabsorbentes enlazados a enzimas (ELISA).

Los pacientes en ensayos de Fase 2 no generaron anticuerpos antimedamento (ADA por sus siglas en inglés), y solo 2 pacientes en el ensayo de Fase 1 generaron anticuerpos contra el complejo enlazador a caliqueamicina, 1 de los cuales presentaba concentraciones plasmáticas reducidas de hP67.6. En general, la tasa de incidencia de generación de ADA, después del tratamiento con MYLOTARG®, fue de <1% en los 4 estudios clínicos con datos de ADA. No se pueden sacar conclusiones definitivas entre la presencia de anticuerpos y el posible efecto sobre la eficacia y seguridad debido a la cantidad limitada de pacientes con anticuerpos antimedamento positivos.

La detección de ADA depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Es posible que la incidencia de la positividad del anticuerpo esté influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, las concentraciones del medicamento circulante, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



razones, es desorientador comparar la incidencia de anticuerpos contra MYLOTARG® con la incidencia de anticuerpos contra otros medicamentos.

Interacciones:

No se realizaron estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas con MYLOTARG®

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se recomienda medicación previa con corticosteroides, antihistamínicos y acetaminofen (o paracetamol) 1 hora antes de la dosificación con MYLOTARG® para ayudar a aliviar los síntomas relacionados con la infusión.

Se deben tomar medidas adecuadas para prevenir la hiperuricemia relacionada al síndrome de lisis tumoral como hidratación, administración de antihiperuricémicos u otros agentes para tratar la hiperuricemia.

A los pacientes con hiperleucocitosis (recuento de leucocitos de $>30.000/\text{mm}^3$), se recomienda la citorreducción antes de administrar MYLOTARG® (consulte la Tabla 2).

MYLOTARG® se debe reconstituir y diluir antes de administrar.

Posología.

LMA positivo para CD33 de novo recién diagnosticado (régimen combinado)

Un ciclo de tratamiento con MYLOTARG® en tratamiento combinado para adultos con LMA CD33 positiva recién diagnosticada o de novo comprende 1 ciclo de inducción y 2 ciclos de consolidación.

Inducción.

La dosis recomendada de MYLOTARG® es de $3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ (hasta un máximo de 5 mg por vial) por infusión en un periodo de 2 horas los Días 1, 4 y 7, en combinación con DNR $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ por infusión durante 30 minutos el Día 1 al 3 y AraC $200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ por infusión continua el Día 1 al 7.

MYLOTARG® no se debe administrar durante el segundo tratamiento de inducción.

Consolidación.

En cuanto a pacientes que presentan una remisión completa (RC) después de la inducción, definida como menos del 5% de blastocitos en un médula ósea normocelular y un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) de más de $1,0 \times 10^9$ células/L con un recuento plaquetario de $100 \times 10^9/\text{L}$ o más en la sangre periférica en ausencia de transfusión, se recomiendan hasta 2 ciclos de consolidación de DNR intravenosa ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$ por 1 día [primer ciclo] o 2 días [segundo ciclo]), en combinación con AraC intravenosa ($1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ por 12 horas por infusión durante 2 horas el Día 1 al 4) con MYLOTARG® intravenoso ($3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ por infusión durante 2 horas hasta una dosis máxima de 5 mg por vial el Día 1). En la Tabla 1 se muestran los regímenes posológicos para MYLOTARG® en combinación con quimioterapia.

Tabla 1. Regímenes Posológicos para MYLOTARG® en Combinación con Quimioterapia.

Ciclo de Tratamiento	MYLOTARG®	Daunorubicina	Citarabina
Inducción ^a	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) los Días 1, 4 y 7	60 mg/m ² /día los Días 1-3	200 mg/m ² /día los Días 1-7
Segunda inducción (si es necesaria)	MYLOTARG® no se debe administrar durante la segunda inducción.		
Ciclo de consolidación 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) el Día 1	60 mg/m ² /día el Día 1	1 g/m ² /cada 12 horas los Días 1-4
Ciclo de consolidación 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) el Día 1	60 mg/m ² /día los Días 1-2	1 g/m ² /cada 12 horas los Días 1-4

a. Consulte las Tablas 2 y 3 para obtener información sobre alteraciones en las dosis.

b. Para pacientes que presentan una remisión completa después de la inducción.

LMA Positiva para CD33 Recién Diagnosticada (Régimen de Agente Único).

Un ciclo de tratamiento de MYLOTARG® como único agente para adultos con LMA recién diagnosticada comprende 1 ciclo de inducción y hasta 8 ciclos de tratamiento de continuación.

Para el ciclo de inducción, la dosis recomendada de MYLOTARG® es 6 mg/m² (no limitada a un vial de 5 mg) como agente único el Día 1 y 3 mg/m² (no limitado a un vial de 5 mg) el Día 8.

Para el ciclo de continuación, la dosis recomendada de MYLOTARG® es 2 mg/m² (no limitada a un vial de 5 mg) como agente único el Día 1 cada 4 semanas.

LMA Positiva para CD33 Recidivante o Resistente al Tratamiento (Régimen de Agente Único)

La dosis recomendada de MYLOTARG® como agente único, para el tratamiento de la LMA recidivante o resistente al tratamiento, es 3 mg/m² (hasta un vial de 5 mg) los Días 1, 4 y 7. El tratamiento, en el marco de una recaída o leucemia resistente al tratamiento, comprende un ciclo único de MYLOTARG®.

Modificación de la Dosis y Cronograma

Modificación del Cronograma para Hiperleucocitosis

En pacientes con LMA hiperleucocítica (recuento de leucocitos de >30.000/mm³) se recomienda la citorreducción, ya sea con leucaféresis, hidroxiurea oral (LMA recidivante y

no tratada previamente) o AraC con o sin hidroxiurea (LMA no tratada previamente) para reducir el recuento de glóbulos blancos (GB) periféricos 48 horas antes de administrar MYLOTARG®.

Si se administra AraC para la leucorreducción con o sin hidroxiurea en pacientes con AML hiperleucocítica de novo no tratada previamente que reciben MYLOTARG® en tratamiento combinado, aplique el siguiente cronograma modificado (Tabla 2):

Tabla 2. Modificación del Cronograma para el Tratamiento de la Hiperleucocitosis con Citarabina

Ciclo de Tratamiento	MYLOTARG®	Daunorubicina	Citarabina	Hidroxiurea
Inducción ^a	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) los Días 3, 6 y 9	60 mg/m ² /día los Días 3-5	200 mg/m ² /día los Días 1-7	Día 1 (según la práctica médica habitual)

a. Consulte la Tabla 3 para obtener información sobre modificaciones a las dosis.

Modificaciones a las Dosis en caso de Reacciones Adversas

Se recomienda modificar la dosis de MYLOTARG® según la seguridad y tolerabilidad del individuo. El manejo terapéutico de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones de la dosificación o la interrupción permanente del tratamiento con MYLOTARG®.

En la Tabla 3 se muestran los lineamientos para la modificación de la dosis en el caso de toxicidades hematológicas y no hematológicas.

Tabla 3. Modificaciones de la Dosis por Toxicidades Hematológicas y No Hematológicas

Toxicidades Hematológicas y No Hematológicas	Acción Recomendada
Pacientes que reciben MYLOTARG® en tratamiento combinado	
Trombocitopenia persistente	Si el recuento plaquetario no se repone a $\geq 100.000 \text{ mm}^3$ en el plazo de 14 días después de la fecha de inicio programada del ciclo de consolidación (14 días después de la recuperación hematológica luego del ciclo anterior), interrumpa el tratamiento con MYLOTARG® (no administre MYLOTARG® en los ciclos de consolidación).
Neutropenia persistente	Si el recuento de neutrófilos no se repone a más de 500 mm^3 en el plazo de 14 días después de la fecha de inicio programada del ciclo de consolidación (14 días después de la recuperación hematológica luego del ciclo anterior), interrumpa el tratamiento con MYLOTARG® (no administre MYLOTARG® en los ciclos de consolidación).
Pacientes que reciben MYLOTARG® (monoterapia o tratamiento combinado)	
EVO/SOS	Interrumpa el tratamiento con MYLOTARG®
Bilirrubina total mayor que $2 \times \text{LSN}$ o AST y/o ALT mayor que $2,5 \times \text{LSN}$	- Retrase el tratamiento con MYLOTARG® hasta que la bilirrubina total se reponga a menor o igual que $2 \times \text{LSN}$ y AST y ALT a menor o igual que $2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis. - Omita la dosis programada si se retrasa más de 2 días entre las infusiones secuenciales.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 3. Modificaciones de la Dosis por Toxicidades Hematológicas y No Hematológicas

Toxicidades Hematológicas y No Hematológicas	Acción Recomendada
Reacciones relacionadas con la infusión	• Interrumpa la infusión y prosiga con el manejo terapéutico adecuado según la severidad de los síntomas. Se debe monitorear a los pacientes hasta que los signos y síntomas se resuelvan por completo y se pueda reanudar la infusión. • Tenga en consideración la interrupción permanente del tratamiento si se detectan reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales
Otras toxicidades no hematológicas severas o potencialmente mortales	• Retrase el tratamiento con MYLOTARG® hasta que la severidad vuelva a un nivel leve o inferior. • Considere omitir la dosis programada si se retrasa más de 2 días entre las infusiones secuenciales.

Abreviaturas: ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; SOS= síndrome de obstrucción sinusoidal; EVO= enfermedad venooclusiva; LSN= límite superior normal.

Poblaciones Especiales.

Administración en Pacientes con Deterioro Hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve o moderado no se requiere ajustar la dosis de MYLOTARG®. No se ha estudiado MYLOTARG® en pacientes con deterioro hepático severo.

Administración en Pacientes con Deterioro Renal.

En pacientes con deterioro renal leve o moderado no se requiere ajustar la dosis de MYLOTARG®. No se ha estudiado MYLOTARG® en pacientes con deterioro renal severo.

Pacientes Adultos Mayores.

En pacientes ancianos (≥65 años) no es necesario ajustar la dosis de MYLOTARG®.

Población Pediátrica.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de MYLOTARG® en combinación con quimioterapia en la población pediátrica (<15 años) con LMA recién diagnosticada.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de MYLOTARG® en pacientes pediátricos (<2 años) con AML recidivante o resistente al tratamiento.

Método de Administración.

Administre MYLOTARG® por infusión intravenosa durante 2 horas con minucioso monitoreo, incluidos frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura. No administre MYLOTARG® como bolo o dosis de choque por vía intravenosa

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. 2019015367 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto CDS v.2.0_27Abr_2018_v1.0 allegado mediante radicado No. 20191123026
- Información para prescribir CDS v.2.0_27Abr_2018_v1.0 allegado mediante radicado No. 20191123026

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4, en cuanto a:

- No reporta evaluación de calidad de vida, informa que ésta no se evaluó en los estudios; la Sala considera inaceptable que, en estudios clínicos para el tratamiento de cáncer, no se realicen evaluaciones de calidad de vida, máxime, teniendo en cuenta el perfil de eventos adversos del medicamento, lo cual hace incierto cualquier balance riesgo-beneficio de un medicamento.
- Para soportar el grupo etario en menores de 50 años, presenta información de uso en la práctica habitual sin controles, lo que no permite establecer un balance riesgo-beneficio favorable en ese grupo etario. Adicionalmente, la Sala no considera que exista un balance beneficio-riesgo favorable para mayores de 50 años con base en la evidencia clínica presentada para este grupo etario, por lo cual no lo considera una alternativa adecuada y de otro lado no permitiría extrapolar la recomendación de uso para grupos etarios menores.
- No presenta información adicional que permita establecer un claro beneficio en sobrevida global.
- No presenta información adicional para soportar la indicación en pacientes con LMA recidivante o resistente. El soporte sigue siendo el mismo estudio sin grupo control.
- El interesado argumenta que se redefine el esquema posológico para mitigar los efectos adversos, sin que haya una evaluación del impacto de ese cambio posológico en la eficacia de ese medicamento.

3.1.2.3. CABLIVI®

Expediente : 20176684
Radicado : 20201024947
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 12.5 mg de Caplacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cablivi® (Caplacizumab) está indicado para el tratamiento de adultos que presentan un episodio de Púrpura Trombótica Trombocitopénica Adquirida (PTTa), junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

Contraindicaciones:

Cablivi® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias: Sangrado

Caplacizumab incrementa el riesgo de sangrado (ver sección 9).

Interrumpa el uso de Cablivi® si ocurren sangrados clínicamente significativos. Si es necesario, el factor de Von Willebrand concentrado puede administrarse para rápidamente corregir la hemostasia. Si se Vuelve iniciar la terapia con Cablivi®, monitoree de cerca signos de sangrado.

Uso concomitante con anticoagulantes orales o heparinas a alta dosis.

El riesgo de sangrado se incrementa con el uso concomitante de Cablivi® y otros medicamentos que afecten la hemostasia y coagulación. Iniciar o continuar con el tratamiento de anticoagulantes orales (por ejemplo, antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales directos tales como los inhibidores de trombina o de factor Xa) o con altas dosis de heparina, requiere de una evaluación de riesgo/beneficio y un monitoreo clínico preciso.

Pacientes con coagulopatías

Debido al riesgo de sangrado potencialmente aumentado, el uso de caplacizumab en pacientes con coagulopatías (por ejemplo, hemofilia, otras deficiencias en factores de coagulación) debe acompañarse de un monitoreo clínico cercano.

Pacientes sometidos a cirugía

Si un paciente va a someterse a una cirugía, un procedimiento dental invasivo u otra intervención invasiva, el paciente debe ser advertido de informar al médico o dentista sobre el uso de caplacizumab y se recomienda retener el tratamiento por al menos 7 días antes de la intervención. El paciente debe notificar también al médico que supervise el tratamiento con caplacizumab acerca del procedimiento. Luego de resolver el riesgo de sangrado quirúrgico y re iniciar Cablivi®, monitoree de cerca las señales de sangrado.

Si se requiere cirugía de emergencia, el uso de Factor de von Willebrand concentrado se recomienda para corregir la hemostasia.

Insuficiencia hepática severa

No se han conducido estudios formales de caplacizumab en pacientes con insuficiencia hepática severa y tampoco hay datos sobre el uso de caplacizumab en estas poblaciones. El uso de Cablivi® en pacientes con falla hepática severa requiere de una evaluación riesgo/beneficio y un monitoreo clínico preciso, debido a un potencial riesgo de sangrado incrementado.

Reacciones adversas:

Los siguientes calificativos CIOMS para las reacciones adversas, son usados, si aplica:

Muy común >10%; Común >1 y <10%; poco común >0.1 y <1%;

Raro >0.01 y <0.1%; muy raro >0.01%; No conocido (No se puede estimar de los datos disponibles).

Ensayos clínicos

La seguridad de Cablivi® se evaluó en 2 estudios clínicos controlados con placebo (HERCULES, en el cual 71 pacientes recibieron Cablivi® y TITAN, en el cual 35 pacientes recibieron Cablivi®). Los datos descritos abajo y en la sección de advertencias y precauciones reflejan la exposición a Cablivi® durante los periodos ciegos de ambos estudios, los cuales incluyen 106 pacientes con PTTa quienes recibieron al menos una

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

dosis, con edades entre los 18 y 79 años, de los cuales el 69% eran femeninos y el 73% eran blancos. El promedio de duración del tratamiento con Cablivi® fue de 35 días (rango 1 a 77 días).

Las reacciones adversas reportadas más frecuentes (>15%) fueron la epistaxis, dolor de cabeza y sangrado gingival. 7 pacientes (7%) en el grupo de Cablivi® experimentaron una reacción adversa, llevando a estudiar la discontinuación del medicamento. Ninguna de las reacciones adversas llevó al estudio de la discontinuación del medicamento. Ninguna de las reacciones adversas que lleven a la discontinuación se observe en más del 1% de los pacientes.

Entre 106 pacientes tratados con Cablivi® durante los estudios TITAN y HERCULES, se reportó sangrado serio y adverso en más del 2% de pacientes, incluyendo epistaxis (4%). Un caso de hemorragia subaracnoidea se observó en cada estudio, lo cual podría haber estado relacionada al TTP o al tratamiento.

Las reacciones adversas acaecidas en más del 2% de los pacientes tratados con Cablivi® y más frecuentemente que en aquellos tratados con placebo a través del pool de datos de los dos ensayos clínicos, están resumidas en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1 - Reacciones adversas en ≥ 2% de pacientes tratados con caplacizumab y más frecuentes que en el ensayo con placebo, durante los periodos ciegos de las fases II y III de estudios para la PPTa (población de seguridad):

Reacción Adversa	Caplacizumab (N=106) n (%)	Placebo (N=110) n (%)	Categoría de Frecuencia
<i>Desordenes gastrointestinales</i>			
Sangrado gingival	17 (16)	3 (3)	Muy común
Hemorragia rectal	4 (4)	0 (0)	Común
Hematoma de la pared	3 (3)	1 (1)	Común
<i>Desordenes generales y condiciones del sitio de administración</i>			
Fatiga	16 (15)	10 (9)	Muy común
Pirexia	14 (13)	12 (11)	Muy común
Hemorragia en el sitio de la inyección	6 (6)	1 (1)	Común
Prurito en el sitio de la inyección	3 (3)	0 (0)	Común
<i>Desordenes músculo-esqueléticos y del tejido</i>			
Mialgia	6 (6)	2 (2)	Común
<i>Desordenes del Sistema nervioso</i>			
Dolor de Cabeza	22 (21)	15 (14)	Muy común
<i>Desordenes renales y urinarios</i>			
Hematuria	4 (4)	3 (3)	Común
<i>Desordenes del sistema reproductivo y la</i>			
Hemorragia vaginal	5 (5)	2 (2)	Común
Menorragia	4 (4)	1 (1)	Común
<i>Desordenes respiratorios, torácicos y del</i>			
Epistaxis	31 (29)	6 (6)	Muy común
Disnea	10 (9)	5 (5)	Común
<i>Desordenes de la piel y tejido subcutáneo</i>			
Urticaria *	15 (14)	7 (6)	Muy común

*Urticaria: se observe primariamente durante el periodo de intercambio plasmático.



Immunogenicidad

En el estudio HERCULES se detectaron anticuerpos antidrogas emergentes (TE ADA) en el 3,1% de los pacientes tratados con Cablivi®. Los TE ADA se caracterizaron por haber neutralizado el potencial. No hubo impacto sobre la eficacia o seguridad clínicas.

Interacciones:

No se han conducido estudios de interacciones medicamentosas con caplacizumab.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la interacción de caplacizumab con anticoagulantes orales (por ejemplo, antagonistas de la vitamina K, anticoagulantes orales directos, tales como inhibidores de la trombina o inhibidores del factor Xa) ni con heparina a altas dosis.

Vía de administración: Intravenosa / Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

El tratamiento con Cablivi® debería ser complementario a la terapia inmunosupresora y de intercambio plasmático.

Cablivi® puede ser administrado tras haber iniciado la terapia de intercambio plasmático. La dosis recomendada de Cablivi® es la siguiente:

- Primer día de tratamiento: 10 mg por inyección intravenosa anterior al intercambio plasmático seguida de 10 mg de inyección subcutánea luego de completar el intercambio plasmático de ese mismo día.
- Días siguientes de tratamiento durante el intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea diaria siguiendo el intercambio plasmático.
- Tratamiento luego del periodo de intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea una vez al día por 30 días, contando desde el último día del intercambio plasmático. Si la enfermedad inmunológica subyacente persiste, el tratamiento debería ser extendido más allá de los 30 días y acompañarse de la optimización de la inmunosupresión, hasta que los signos de la enfermedad subyacente, tales como la supresión de los niveles de actividad de ADAMTS13 hayan disminuido.

En los estudios clínicos, caplacizumab ha sido administrado diariamente hasta por 77 días. No se tiene información disponible sobre el retratamiento con caplacizumab.

Dosis Perdida

La dosificación diaria junto con la continuidad del tratamiento son aspectos críticos. Sin embargo, si una dosis de Cablivi® se pierde durante el periodo de intercambio plasmático, la misma debería administrarse tan pronto como sea posible. Si se pierde una dosis de Cablivi® luego del periodo de intercambio plasmático, esta se puede administrar dentro de las 12 horas siguientes a la hora establecida para la administración. Más allá de las 12 horas, la dosis Perdida se puede saltar, administrando la dosis diaria siguiente de acuerdo al horario de dosificación usual.

Descontinuación por cirugía y otras intervenciones

Retire el tratamiento con Cablivi® 7 días antes de una cirugía, procedimientos dentales invasivos u otra intervención invasiva (ver sección 5).

Reconstitución y Administración

Cablivi® debe ser preparado y reconstituido antes de su administración. Las instrucciones detalladas sobre su preparación y administración se encuentran en las Instrucciones de Uso.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La primera dosis debe ser administrada por inyección intravenosa por un profesional de salud. Las dosis subsecuentes deberían ser administradas por inyecciones subcutáneas en el abdomen.

No inyectar sobre el área alrededor del ombligo y tampoco utilice el mismo cuadrante abdominal para inyecciones consecutivas.

Los pacientes y cuidadores pueden inyectar el medicamento luego de un entrenamiento apropiado en la técnica de inyección subcutánea mostrada en las Instrucciones de Uso.

Grupo etario: adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Inserto Cablivi Colombia – Texto y contenido para aprobación de la Autoridad Sanitaria / enero 2020 allegado mediante radicado No. 20201024947
- Información para prescribir CCDS V1 enero 2020 allegado mediante radicado No. 20201024947

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

- **Justificar la relevancia clínica en la diferencia encontrada en la variable del desenlace principal (tiempo para normalizar recuento en plaquetas) en el estudio pivotal HERCULES.**
- **Confirmar con estudios adicionales, los hallazgos favorables en variables secundarias (estancia hospitalaria, recurrencia, necesidad y volumen de plasmaféresis, número de días de plasmaféresis) dado que, por ser variables secundarias, los resultados deben ser considerados como hipótesis de trabajo y no como relaciones causales.**
- **Explicar porqué no se ha demostrado un beneficio en complicaciones tromboembólicas y sí un incremento de eventos hemorrágicos. Aunque se nota una tendencia a menor mortalidad y a un incremento de eventos cardiovasculares, sobre las cuales no se puede concluir por falta de poder del estudio.**
- **Adicionalmente, es limitada la información sobre beneficios y riesgos a largo plazo, el interesado informa se encuentra en desarrollo el estudio POST-HERCULES, que es un seguimiento a largo plazo de pacientes incluidos en el estudio de soporte principal, pero no presenta resultados del mismo, estudio que parece finalizar en octubre de este año.**
- **Explicar la baja mortalidad encontrada en el estudio pivotal HERCULES, dado que, de acuerdo a lo reportado, se esperaba una mortalidad entre el 15-20% en el grupo control, sin embargo, ésta fue de 4.1%.**

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En cuanto a inmunogenicidad, la Sala considera necesario disponer de información de mayor tiempo de seguimiento que permita establecer la frecuencia de anticuerpos neutralizantes en posteriores administraciones del medicamento y su impacto en la eficacia y seguridad del medicamento.
- Debe explicar la variabilidad encontrada entre lotes en las pruebas de constante de disociación y la incidencia de los mismos en la eficacia y seguridad del producto.

Adicionalmente, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. HYRIMOZ® 40 mg

Expediente : 20175556
Radicado : 20201008331
Fecha : 17/01/2020
Interesado : Sandoz GMBH

Composición:

Cada jeringa precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Hyrimoz en combinación con metotrexato, está indicado para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Hyrimoz puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Hyrimoz en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Hyrimoz puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis asociada a entesitis

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA Hyrimoz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Artritis psoriásica

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente.

Se ha demostrado que adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Psoriasis pediátrica en placas

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidradenitis supurativa (HS)

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa.

Enfermedad de Crohn

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Hyrimoz está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Uveítis

Hyrimoz está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Hyrimoz está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Hyrimoz. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Hyrimoz no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis.

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Hyrimoz deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Hyrimoz debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Hyrimoz en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa e inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Hyrimoz.

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Hyrimoz debe ser cuidadosamente considerado.

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con Hyrimoz y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Hyrimoz en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Hyrimoz.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Hyrimoz. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Hyrimoz. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Hyrimoz e iniciar un tratamiento anti-viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo adalimumab se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Hyrimoz en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con Hyrimoz. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Hyrimoz y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales pre-existentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Hyrimoz e iniciar el tratamiento apropiado.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno post-autorización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento $\leq$ 18 años), incluyendo adalimumab en el entorno post-autorización.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Hyrimoz debe ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Hyrimoz.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades neoplásicas malignas o en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Hyrimoz.

En todos los pacientes, y en particular en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Hyrimoz. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

Con los datos disponibles actualmente se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Se debe cribar para displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Hyrimoz. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Hyrimoz.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23- valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz.

Los pacientes en tratamiento con Hyrimoz pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (p. ej., vacuna BCG) a lactantes expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab. Hyrimoz debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). Hyrimoz está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Hyrimoz debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Procesos autoinmunes

El tratamiento con Hyrimoz puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Hyrimoz y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Hyrimoz.

Administración concomitante de FAME biológicos o antagonistas del TNF

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra.

Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros FAME biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF.

Cirugía

La experiencia de seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Hyrimoz que requieran cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se les ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con adalimumab, es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves en sujetos mayores de 65 años (3,7 %) tratados con adalimumab fue mayor que para aquellos menores de 65 años (1,5 %). Algunas de dichas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular en relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica
Ver Vacunas arriba.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 0,8 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Hyrimoz.

Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2.100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, fueron reclutadas 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que termina con, al menos, un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7%) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8%) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustado 1,31, 95% IC 0,38-4,52) y 16/152 (10,5%) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4%) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustado 1,14, IC 95% 0,31-4,16). El OR ajustado (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95% 0,45 a 2,73) para AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias de abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab.

Debido a la inhibición del $TNF\alpha$, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta al suero de niños nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada extraída de la literatura publicada indica que adalimumab se excreta a través de la leche materna en concentraciones muy bajas con una presencia de adalimumab en leche humana en concentraciones del 0,1% al 1% del nivel sérico materno. Administrada por vía oral, la inmunoglobulina G se somete a proteólisis intestinal y tiene una biodisponibilidad escasa. No se prevén efectos en neonatos/lactantes alimentados con leche materna. En consecuencia, Hyrimoz puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden aparecer hasta 4 meses o más después de la última inyección de Hyrimoz.

Busque atención médica urgentemente si nota cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica o insuficiencia cardíaca:

- erupción grave, urticaria;
- hinchazón de la cara, manos, pies;
- dificultad para respirar, tragar;
- respiración difícil al hacer ejercicio o al estar tumbado o hinchazón de pies.

Póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible si nota alguno de los siguientes efectos

- signos y síntomas de infección tales como fiebre, ganas de vomitar, heridas, problemas dentales, sensación de quemazón al orinar, sensación de debilidad, cansancio o tos;
- síntomas de problemas nerviosos, como hormigueo, entumecimiento, visión doble, debilidad en brazos o piernas;
- signos de un cáncer de piel, como una protuberancia o una herida abierta que no se cura;
- signos y síntomas de alteraciones en la sangre como fiebre persistente, cardenales, hemorragias y palidez.

Los siguientes efectos adversos se han observado con adalimumab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- reacciones en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o picor);
- infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo resfriado, moqueo, sinusitis, neumonía);
- dolor de cabeza;
- dolor abdominal (de vientre);
- náuseas y vómitos;
- sarpullido;
- dolor en los músculos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves (incluyendo envenenamiento sanguíneo y gripe);
- infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis);
- infecciones de la piel (incluyendo celulitis y herpes);
- infección de oído;
- infecciones de la boca (incluyendo infección dental y dolor frío);
- infecciones en el sistema reproductor;
- infección del tracto urinario;
- infecciones por hongos;
- infección en las articulaciones;
- tumores benignos;
- cáncer de piel;

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- reacciones alérgicas (incluyendo alergia estacional);
- deshidratación;
- cambios de humor (incluyendo depresión);
- ansiedad;
- dificultad para dormir;
- alteraciones sensoriales como hormigueo, escozor o entumecimiento;
- migraña;
- síntomas de compresión de la raíz nerviosa (incluyendo dolor en la parte baja de la espalda y la pierna);
- alteraciones visuales;
- inflamación del ojo;
- inflamación del párpado e hinchazón del ojo;
- vértigo (sensación de que la habitación da vueltas);
- sensación de pulso acelerado;
- alta presión sanguínea;
- rubor;
- hematomas (hinchazón sólida con sangre coagulada);
- tos;
- asma;
- dificultad para respirar;
- sangrado gastrointestinal;
- dispepsia (indigestión, hinchazón y ardor);
- reflujo ácido;
- síndrome del ojo seco (incluyendo sequedad en ojos y boca);
- picores;
- sarpullido con picor;
- moratones;
- inflamación de la piel (como eczema);
- rotura de uñas de las manos y los pies;
- aumento de la transpiración;
- pérdida de pelo;
- psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis existente;
- espasmos musculares;
- sangre en orina;
- problemas renales;
- dolor de pecho;
- edema (acumulación de líquido en el cuerpo que puede causar la hinchazón del tejido afectado);
- fiebre;
- disminución de plaquetas en sangre, lo que incrementa el riesgo de sangrado o moratones;
- problemas de cicatrización.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones inusuales (que incluyen tuberculosis y otras infecciones que ocurren cuando la resistencia a la enfermedad disminuye);
- infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral);
- infecciones del ojo;
- infecciones bacterianas;
- diverticulitis (inflamación e infección del intestino grueso);
- cáncer, que incluye cáncer que afecta al sistema linfático (linfoma) y melanoma (un tipo de cáncer de piel);
- alteraciones inmunológicas que pueden afectar a los pulmones, piel y ganglios linfáticos (la presentación más frecuente es en forma de una enfermedad llamada sarcoidosis);

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos);
- temblor;
- neuropatía (lesión de nervio);
- derrame cerebral;
- visión doble;
- pérdida de oído, zumbidos;
- sensación de pulso irregular como brincos;
- problemas del corazón que pueden causar dificultad para respirar o hinchazón de tobillos;
- ataque al corazón;
- saco en la pared de una arteria mayor, inflamación y coagulación en una vena, bloqueo de un vaso sanguíneo;
- enfermedades pulmonares que pueden causar dificultad para respirar (incluyendo inflamación);
- embolia pulmonar (bloqueo de una arteria del pulmón);
- derrame pleural (almacenamiento anormal de fluido en el espacio pleural);
- inflamación del páncreas que causa un dolor grave en el abdomen y la espalda;
- dificultad para tragar;
- edema (hinchazón) facial;
- inflamación de la vesícula; piedras en la vesícula;
- grasa en el hígado (acumulación de grasa en las células del hígado);
- sudores nocturnos;
- cicatrices;
- crisis muscular anormal;
- lupus eritematoso sistémico (un trastorno inmunitario que incluye inflamación de la piel, corazón, pulmones, articulaciones y otros órganos);
- interrupciones del sueño;
- impotencia;
- inflamaciones.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- leucemia (cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea);
- reacción alérgica grave con shock;
- esclerosis múltiple;
- alteraciones nerviosas (como inflamación del nervio óptico del ojo y síndrome de Guillain-Barré, una enfermedad que puede provocar debilidad muscular, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo);
- parada cardíaca;
- fibrosis pulmonar (cicatriz en el pulmón);
- perforación intestinal (agujero en la pared del intestino);
- hepatitis (inflamación del hígado);
- reactivación del virus de la infección de la hepatitis B;
- hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio sistema inmunológico del cuerpo);
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel);
- síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad potencialmente mortal con síntomas tipo gripal y erupción con ampollas);
- edema (hinchazón) facial asociado con reacciones alérgicas;
- eritema multiforme (erupción inflamatoria en la piel);
- síndrome similar al lupus;
- angioedema (hinchazón localizada de la piel);
- reacción liquenoide en la piel (sarpullido rojizo-morado con picor).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- linfoma hepatoesplénico de células T (cáncer sanguíneo raro que a menudo es mortal);
- carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel);
- fallo hepático;
- empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (visto como erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).

Algunos efectos adversos observados en los ensayos clínicos con adalimumab no tienen síntomas y sólo pueden ser identificados mediante un análisis de sangre. Estos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- bajo recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de células rojas;
- aumento de lípidos en sangre;
- enzimas hepáticas altas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alto recuento sanguíneo de células blancas;
- bajo recuento sanguíneo de plaquetas;
- aumento de ácido úrico en sangre;
- valores anormales de sodio en sangre;
- bajo nivel de calcio en sangre;
- bajo nivel de fosfato en sangre;
- azúcar en sangre alto;
- valores altos de lactato deshidrogenasa en sangre;
- presencia de autoanticuerpos en sangre;
- bajo nivel de potasio en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- valores de bilirrubina altos (análisis de sangre de la función hepática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- recuentos bajos en sangre para células blancas, células rojas y plaquetas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada.
La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada.

Vía de administración: Sucutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Hyrimoz debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Hyrimoz. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz. A los pacientes tratados con Hyrimoz se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Hyrimoz si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con Hyrimoz, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (por ejemplo, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Hyrimoz.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Hyrimoz. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, por ejemplo, antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento mas allá de 16 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis (ver sección 5.1). Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Hidradenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Hyrimoz. Durante el tratamiento con Hyrimoz se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hyrimoz 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Hyrimoz para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2.

En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Hyrimoz y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Hyrimoz. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Hyrimoz no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Uveítis

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con Hyrimoz se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Hyrimoz.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de dosis. Insuficiencia renal y/o hepática Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada/pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes pediátricos que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg. Si se necesita una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 1). Hyrimoz se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Hyrimoz para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del paciente	Pauta posológica
10 kg hasta < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento se debe ser

reconsiderar cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo

No hay un uso relevante de adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años se basa en el peso corporal (tabla 2). Hyrimoz se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Hyrimoz para pacientes con artritis asociada a entesitis

Peso del paciente	Pauta posológica
15 kg hasta < 30 kg – ≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con psoriasis en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 3). Hyrimoz se administra mediante inyección por vía subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Peso del paciente	Pauta posológica
15 kg hasta < 30 kg – Dosis inicial de 40 mg, seguida	
≥ 30 kg	de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

En el caso de que esté indicado el retratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos psoriasis en placas ha sido evaluada durante una media de 13 meses.

No existe una recomendación de uso específica para adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.



Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Hidradenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de Hyrimoz es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada con Hyrimoz 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Hyrimoz. Durante el tratamiento con Hyrimoz se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Hyrimoz según proceda.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo (ver datos en adultos en sección 5.1).

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de enfermedad de hidradenitis supurativa no es relevante.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 4). Hyrimoz se administra en inyección por vía subcutánea.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 4. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4
< 40 kg	40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, siendo conscientes de que el riesgo de acontecimientos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	–
≥ 40 kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, siendo conscientes de que el riesgo de acontecimientos adversos podría aumentar con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

*Nota: Hyrimoz solo está disponible actualmente en jeringa precargada de 40 mg y de pluma precargada de 40 mg.

Los pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de dosificación:

- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación de enfermedad de Crohn no es relevante.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Hyrimoz en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 5). Hyrimoz se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 5. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del paciente	Pauta posológica
< 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato



Cuando se inicie la terapia con Hyrimoz, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años.

El uso de Hyrimoz en niños menores de 2 años para esta indicación no es relevante.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Hyrimoz solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada de 40 mg, por tanto, no es posible administrar Hyrimoz a pacientes que necesiten menos de una dosis completa de 40 mg.

Colitis ulcerosa pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años. No se dispone de datos.

El uso de adalimumab en niños menores de 4 años para la indicación de colitis ulcerosa no es relevante.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Forma de administración

Hyrimoz se administra mediante inyección subcutánea.

Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto Adalimumab está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

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, allegado mediante radicado No. 20201008331

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.2. ELIZARIA®

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 10mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Elizaria® está indicado para:

- Tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

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

- Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

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

No inicie el tratamiento con Elizaria®:

- Durante la lactancia

En pacientes con HPN:

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

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*.

En pacientes con SHUa:

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

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

Precauciones y advertencias:

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

- Infecciones sistémicas activas;

- Insuficiencia hepática (debido a la ausencia de experiencia clínica).

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

No administrar mediante bolus intravenoso.

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

Embarazo y lactancia

No se realizaron estudios controlados del producto durante el embarazo.

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

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres en potencial de maternidad

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

Infección meningocócica

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

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

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

Otras infecciones sistémicas

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

Reacciones a la infusión

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

Inmunogenicidad

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

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

Inmunización

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Terapia de anticoagulación

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

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de la HPN

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

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de SHUa

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

Interrupción del tratamiento en pacientes con HPN

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

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

Interrupción del tratamiento en pacientes con SHUa

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la función renal; enfermedades que requieren hospitalización; y la progresión de la ERC a la enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal.

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

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

En el caso de que se desarrollen complicaciones graves de la TMA después de interrumpir el tratamiento con eculizumab, se recomienda reanudar la terapia con eculizumab, prescribir un tratamiento de mantenimiento mediante plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio o una terapia de mantenimiento específica apropiada que incluya hemodiálisis, respiración artificial o terapia de anticoagulación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Excipientes

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

Reacciones adversas:

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100, <1/10	No común ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Muy raro <1/10.000
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, hemólisis	Coagulopatía, coagulación de eritrocitos, trastornos de la coagulación, anemia, linfopenia		
Trastornos cardiacos			Sensación de latido del corazón		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus; vértigo vestibular		
Trastornos endocrinos			Hipertiroidismo		
Trastornos oculares			Irritación conjuntival, visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.	Distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de las encías, peritonitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sensación de malestar en el pecho, escalofríos, debilidad, edema, fiebre, astenia, síndrome gripal	Dolor en el tórax, parestesia, moretones y dolor en el lugar de la inyección, sofocos		
Trastornos hepatobiliares			Ictericia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Reacciones de hipersensibilidad		
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, incluyendo virales, nasofaringitis, bronquitis, herpes oral, sepsis meningocócica, artritis bacteriana, aspergilosis	Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal, cistitis, sinusitis, infecciones de tejidos y encías dentales, abscesos e inflamación del tejido subcutáneo, infecciones fúngicas, influenza, infecciones causadas por <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus</i> , impétigo,		

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

			meningitis meningocócica, sepsis, shock séptico, neumonía		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacción inespecífica en el lugar de administración.		
Exploraciones complementarias		Prueba de Coombs positiva	Mayor actividad de la AST, mayor actividad de la ALT, mayor actividad de la GGT, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de apetito	Anorexia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en los huesos, espasmos musculares	Hinchazón de las articulaciones, trismus		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico, melanoma		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo, disgeusia	Síncope, temblor, parestesia		

Trastornos psiquiátricos			Sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios de humor, trastornos del sueño		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, insuficiencia renal, disuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos menstruales, erección espontánea		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, edema de la membrana mucosa nasal, dolor en la laringe y la faringe, disnea, secreción nasal.	Hemoptisis, picazón en la garganta		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, picazón, erupción	Urticaria, dermatitis, eritema, petequias, alteración de la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, piel seca		
Trastornos vasculares		Disminución de la presión arterial	Hematoma, aumento de la presión arterial, hipertensión maligna, sofocos, enfermedades de las venas		

Información Adicional

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

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

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

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Pacientes pediátricos

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

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

Pacientes con otras enfermedades

Información de seguridad a partir de otros estudios clínicos

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

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

Sobredosis

No se han conocido casos de sobredosis con eculizumab.

Interacciones:

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Método de Administración

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

Hemoglobinuria paroxística nocturna

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

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

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

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

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

20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Síndrome hemolítico-urémico atípico

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

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

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

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

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

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

Tipo de procedimiento	Dosis previa de Elizaria®	Dosis adicional de Elizaria® después del procedimiento	Tiempo de la administración adicional de Elizaria®
Plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio	300 mg	300 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	Dentro de los 60 minutos posteriores a cada plasmaféresis o transfusión de plasma de cambio.
	≥ 600 mg	600 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	

Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por unidad de plasma fresco congelado	60 minutos antes de la infusión de cada unidad de plasma fresco congelado
-------------------------------------	----------	--	---

Poblaciones específicas

Uso geriátrico

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

Insuficiencia renal

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

Deterioro hepático

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014948 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada 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. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

**3.4.1.1. LEVITRA® 5 mg
LEVITRA® 10 mg
LEVITRA® 20 mg**

Expediente : 19930242 / 19930241 / 19930240
Radicado : 20201012803 / 20201012805 / 20201012809
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5,926mg de Clorhidrato de Vardenafil Trihidrato equivalente a 5,0 mg de Vardenafil base.
Cada tableta recubierta contiene 11,852mg de Clorhidrato de Vardenafil Trihidrato equivalente a 10,0 mg de Vardenafil base.
Cada tableta recubierta contiene 23,705mg de Clorhidrato de Vardenafil Trihidrato equivalente a 20,0 mg de Vardenafil base.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disfunción erétil.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de Levitra con Riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (SGC) está contraindicado. El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

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 versión 18 allegado mediante radicado No. 20201012803 / 20201012805 / 20201012809
- Información para Prescribir versión 18 allegado mediante radicado No. 20201012803 / 20201012805 / 20201012809

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción erétil. *

*Disfunción erétil (Incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria.)

Nueva dosificación:

Pauta posológica

La dosis inicial recomendada es un comprimido recubierto de Levitra 10 mg tomado cuando sea necesario, aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

En base a la eficacia y tolerabilidad, es posible aumentar la dosis a un comprimido recubierto de Levitra 20 mg o disminuirla a un comprimido recubierto de Levitra 5 mg.

La dosis diaria máxima recomendada es un comprimido de Levitra 20 mg.

La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En los estudios clínicos se ha demostrado que Levitra resulta eficaz incluso si se toma 4 - 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere la estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Pacientes pediátricos
Levitra no está indicado en niños.
- Pacientes geriátricos
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.
- Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, A según la clasificación de Child-Pugh.

A medida que se reduce la depuración de vardenafil en pacientes con insuficiencia hepática moderada, B según la clasificación de Child-Pugh, se recomienda una dosis inicial de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg, la cual puede aumentarse posteriormente a una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 10 mg, en base a la tolerabilidad y eficacia.
- Pacientes con insuficiencia renal
Los pacientes con insuficiencia renal leve, CrCl entre > 50-80 ml/min, moderada, CrCl entre > 30-50 ml/min, o grave, CrCl < 30 ml/min, no requieren ningún ajuste en la dosis.
La farmacocinética de vardenafil no se estudió en pacientes que requieran diálisis.

Otras poblaciones especiales:

Pacientes con uso concomitante de inhibidores del CYP3A4

Es posible que se requiera ajustar la dosis de comprimidos recubiertos de Levitra en pacientes que reciben ciertos inhibidores P450 (CYP) 3A4 moderados o potentes, como ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina.
No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 ketoconazol o itraconazol a una dosis de 200 mg o menos por día. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol mayores a 200 mg diarios.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 eritromicina o claritromicina.

Está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir, ni combinaciones de estos ya que son inhibidores del CYP3A4 muy potentes.

Tabla 1: Instrucciones de dosificación para el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra con inhibidores del CYP 3A4

Combinación con		Dosis máxima de Levitra (comprimidos recubiertos)	Intervalo de tiempo
Ketoconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Itraconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Eritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Claritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Indinavir		Contraindicado	
Ritonavir		Contraindicado	
Cobicistat		Contraindicado	

Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De acuerdo con los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y el vardenafil, el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones de dosis cuando se prescriba Levitra de manera concomitante.

Debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis más baja en los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede estar asociado con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados de manera concomitante con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs) está contraindicado.

El uso concomitante de Levitra con medicamentos que contienen cobiciclat, inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir o ritonavir, y combinaciones de estos está contraindicado, ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar disminuciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los hombres cuyo estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos de sexo masculino, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), que evaluó el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongación congénita del QT, deberían evitar tomar los comprimidos recubiertos de Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Levitra con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, antecedente reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

Se ha reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluyendo los FCT de Levitra.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados indican un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación del riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notable en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con dosis de ketoconazol o itraconazol de ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con medicamentos que contienen cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir y ritonavir, y combinaciones de estos está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis inicial más baja recomendada con los comprimidos recubiertos de Levitra.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriban comprimidos recubiertos de Levitra de manera concomitante.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis inicial más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede asociarse con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo los comprimidos recubiertos de Levitra.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o en combinación con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la concentración del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo ningún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Nuevas interacciones:

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h y hasta 1 h antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos masculinos sanos.

El efecto hipotensor de 0.4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg se potenció en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg se tomaron 24 horas antes de la nitroglicerina.

No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el uso concomitante está contraindicado.

Inhibidores del CYP

El vardenafil se metaboliza fundamentalmente mediante las enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor no específico del P450, no tuvo efecto sobre el Área Bajo la Curva (ABC) y C_{máx} de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la C_{máx} cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900%, en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la C_{máx} cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la C_{máx} cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la C_{máx}.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la ABC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la C_{máx} cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25.7 horas.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notable en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con dosis de ketoconazol o itraconazol ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con medicamentos que contienen cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir y ritonavir, y combinaciones de estos están contraindicados ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar una disminución notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos [en voluntarios normotensos después de un alfabloqueo de corto plazo y en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) bajo tratamiento alfabloqueante estable].

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos, titulados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 o 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo ninguna disminución adicional máximo media, clínicamente significativa, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0.4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una C_{máx} simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a C_{máx} separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados en voluntarios sanos, tras la titulación forzada del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó ninguna reducción media máxima adicional clínicamente significativa en la presión arterial durante el intervalo de 10 horas tras la dosificación con Levitra comprimidos recubiertos 4 horas después de la administración de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, presentaron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica > 30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, reportaron mareos. Según estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0.4 mg o 0.8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. Con base en estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg o 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes presentó hipotensión ortostática sintomática. No se observó hipotensión cuando los comprimidos recubiertos de Levitra se administraron luego de 6 horas de la administración de terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra de manera concomitante.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede estar asociado con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo que disminuye la presión arterial sistémica cuando se combinaba sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil causó una disminución mayor que la proporcional en la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, las dosis únicas de riociguat administradas a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) tratados con sildenafil mostraron efectos hemodinámicos aditivos. Se observó una tasa mayor de discontinuación, predominantemente debido a hipotensión, en pacientes con HAP tratados con una combinación de sildenafil y riociguat en comparación con aquellos tratados solamente con sildenafil.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la GCs.

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0.375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Los datos in vitro indican que los efectos de vardenafil en los sustratos de la P-gp más sensibles que la digoxina no se pueden excluir. La literatura publicada demuestra que dabigatran es un ejemplo de un sustrato de la P-gp muy sensible.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron el ABC ni a la concentración máxima (C_{máx}) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no se vio afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H₂ ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0.5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3.5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se vio afectada por la coadministración de warfarina.

No se mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg o 60 mg de nifedipino. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5.9 mmHg y 5.2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la inclusión de la frase “*Disfunción erétil (Incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria.)” dentro del texto de indicaciones es innecesario e impreciso, adicionalmente, es improcedente incluir en la indicación definiciones de condiciones de salud que pueden prestarse a confusión y conducir a uso inapropiado del medicamento, por tanto, debe suprimirse y

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajustarse conforme a la indicación conceptuada en el Acta 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.8.

De otro lado, 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 o advertencias
- Modificación de interacciones

Nueva dosificación:

Pauta posológica

La dosis inicial recomendada es un comprimido recubierto de Levitra 10 mg tomado cuando sea necesario, aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

En base a la eficacia y tolerabilidad, es posible aumentar la dosis a un comprimido recubierto de Levitra 20 mg o disminuirla a un comprimido recubierto de Levitra 5 mg.

La dosis diaria máxima recomendada es un comprimido de Levitra 20 mg.

La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En los estudios clínicos se ha demostrado que Levitra resulta eficaz incluso si se toma 4 - 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere la estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

- Pacientes pediátricos

Levitra no está indicado en niños.

- Pacientes geriátricos

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

- Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, A según la clasificación de Child-Pugh.

A medida que se reduce la depuración de vardenafil en pacientes con insuficiencia hepática moderada, B según la clasificación de Child-Pugh, se recomienda una dosis inicial de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg, la cual puede aumentarse posteriormente a una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 10 mg, en base a la tolerabilidad y eficacia.

- Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, CrCl entre > 50-80 ml/min, moderada, CrCl entre > 30-50 ml/min, o grave, CrCl < 30 ml/min, no requieren ningún ajuste en la dosis.

La farmacocinética de vardenafil no se estudió en pacientes que requieran diálisis.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Otras poblaciones especiales:

Pacientes con uso concomitante de inhibidores del CYP3A4

Es posible que se requiera ajustar la dosis de comprimidos recubiertos de Levitra en pacientes que reciben ciertos inhibidores P450 (CYP) 3A4 moderados o potentes, como ketoconazol, itraconazol, eritromicina y claritromicina.

No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 ketoconazol o itraconazol a una dosis de 200 mg o menos por día. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol mayores a 200 mg diarios.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 eritromicina o claritromicina.

Está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir, ni combinaciones de estos ya que son inhibidores del CYP3A4 muy potentes.

Tabla 1: Instrucciones de dosificación para el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra con inhibidores del CYP 3A4

Combinación con		Dosis máxima de Levitra (comprimidos recubiertos)	Intervalo de tiempo
Ketoconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Itraconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Eritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Claritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Indinavir		Contraindicado	
Ritonavir		Contraindicado	
Cobicistat		Contraindicado	

Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

De acuerdo con los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y el vardenafil, el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones de dosis cuando se prescriba Levitra de manera concomitante.

Debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis más baja en los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede estar asociado con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.



Nuevas contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados de manera concomitante con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs) está contraindicado.

El uso concomitante de Levitra con medicamentos que contienen cobiciclat, inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir o ritonavir, y combinaciones de estos está contraindicado, ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar disminuciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los hombres cuyo estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos de sexo masculino, las dosis terapéuticas y supratrapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), que evaluó el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT, deberían evitar tomar los comprimidos recubiertos de Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Levitra con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, antecedente reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

Se ha reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluyendo los FCT de Levitra.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados indican un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación del riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notable en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con dosis de ketoconazol o itraconazol de ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con medicamentos que contienen cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir y ritonavir, y combinaciones de estos está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis inicial más baja recomendada con los comprimidos recubiertos de Levitra.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriban comprimidos recubiertos de Levitra de manera concomitante.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis inicial más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede asociarse con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo los comprimidos recubiertos de Levitra.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o en combinación con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la concentración del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil.

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo ningún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Nuevas interacciones:

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h y hasta 1 h antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos masculinos sanos.

El efecto hipotensor de 0.4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg se potenció en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg se tomaron 24 horas antes de la nitroglicerina.

No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el uso concomitante está contraindicado.

Inhibidores del CYP

El vardenafil se metaboliza fundamentalmente mediante las enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor no específico del P450, no tuvo efecto sobre el Área Bajo la Curva (ABC) y C_{máx} de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la C_{máx} cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900%, en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la C_{máx} cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la C_{máx} cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vardeafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardeafil, la $C_{m\acute{a}x}$.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la ABC0-24 de vardeafil y un aumento de 13 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardeafil a 25.7 horas.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notable en los niveles plasmáticos de vardeafil.

No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con dosis de ketoconazol o itraconazol ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con medicamentos que contienen cobicistat, inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir y ritonavir, y combinaciones de estos están contraindicados ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar una disminución notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos [en voluntarios normotensos después de un alfabloqueo de corto plazo y en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) bajo tratamiento alfabloqueante estable].

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos, titulados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 o 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo ninguna disminución adicional máximo media, clínicamente significativa, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0.4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación, cuando se administraron vardeafil y terazosina para lograr una $C_{m\acute{a}x}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{m\acute{a}x}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados en voluntarios sanos, tras la titulación forzada del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.



Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó ninguna reducción media máxima adicional clínicamente significativa en la presión arterial durante el intervalo de 10 horas tras la dosificación con Levitra comprimidos recubiertos 4 horas después de la administración de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, presentaron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica > 30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, reportaron mareos. Según estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0.4 mg o 0.8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. Con base en estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg o 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes presentó hipotensión ortostática sintomática. No se observó hipotensión cuando los comprimidos recubiertos de Levitra se administraron luego de 6 horas de la administración de terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra de manera concomitante.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante en la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede estar asociado con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo que disminuye la presión arterial sistémica cuando se combinaba sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil causó una disminución mayor que la proporcional en la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, las dosis únicas de riociguat administradas a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) tratados con sildenafil mostraron efectos hemodinámicos aditivos. Se observó una tasa mayor de discontinuación,

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



predominantemente debido a hipotensión, en pacientes con HAP tratados con una combinación de sildenafil y riociguat en comparación con aquellos tratados solamente con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la GCs.

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0.375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Los datos in vitro indican que los efectos de vardenafil en los sustratos de la P-gp más sensibles que la digoxina no se pueden excluir. La literatura publicada demuestra que dabigatrán es un ejemplo de un sustrato de la P-gp muy sensible.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron el ABC ni a la concentración máxima (C_{máx}) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no se vio afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H₂ ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0.5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3.5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se vio afectada por la coadministración de warfarina.

No se mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg o 60 mg de nifedipino. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5.9 mmHg y 5.2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir en cuanto al texto de indicaciones según el presente concepto.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.2. PRADAXA® 75 mg

Expediente : 19993896
Radicado : 20191106601 / 20201012545
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 86.48 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 75.0 mg de Dabigatrán etexilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Contraindicaciones: (Del Registro)

1. Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019056646, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019056646 del 16 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 75mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106601 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

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.

3.4.1.3. PRADAXA® 110 mg

Expediente : 19993897
Radicado : 20191106604 / 20201012537
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 126.83 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 110.0 mg de Dabigatrán etexilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

1. Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Acta No. 09 de 2020 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 recurso de reposición contra la Resolución No. 2019057125, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019057125 del 17 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 110mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106604 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

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.

3.4.1.4. PRADAXA® 150 mg

Expediente : 20015718

Radicado : 20191106607 / 20201012542

Fecha : 23/01/2020

Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada cápsula dura contiene 172.95 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 150.0 mg de Dabigatrán etexilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

1. Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019057126, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019057126 del 17 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 150mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente

Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106607 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

Finalmente, el interesado solicita que en acto administrativo sea tenida en cuenta que la modalidad del registro sanitario corresponde a IMPORTAR y VENDER.

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.

3.4.1.5. LEVITRA® ODT 10 mg

Expediente : 20027462
Radicado : 20201015065
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta orodispersable contiene 11.85mg de Vardenafilo Clorhidrato Trihidrato Micronizado equivalente a 10mg de Vardenafilo

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPC, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de levitra con riociguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble (SGC) está contraindicado. Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 18 allegado mediante radicado No. 20201015065
- Información para Prescribir versión 18 allegado mediante radicado No. 20201015065

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil*

*Disfunción eréctil (Incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria).

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicados en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los varones en los que su estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia, evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT deben evitar tomar Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

La seguridad y la eficacia de las asociaciones de Levitra con otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Por tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

La seguridad de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no ha sido estudiada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh, por tanto, el uso de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no está recomendado en estos pacientes.

Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra.

Un estudio de observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación de riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

El uso concomitante de Levitra comprimidos orodispersables y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada con Levitra comprimidos recubiertos.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba vardenafil concomitantemente.

En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de Levitra, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja recomendada. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o en combinación con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la concentración del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil.

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo algún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 1.8 mg de aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser nociva para las personas con fenilcetonuria.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 7.96 mg de sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las RAM informadas con Levitra se resume en la tabla de abajo. Con cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como 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 ($< 1/10,000$).

Tabla 1: Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes de todos los estudios clínicos del mundo que se reportan como relacionados con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o infrecuentes y considerados graves en su naturaleza <termino esencial de acuerdo con la lista de términos esenciales BSP GPV>.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Infecciones e infestaciones				conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			angioedema y edema alérgicos	reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareos	parestesia y disestesia somnolencia	síncope amnesia convulsiones
Trastornos oculares incl. pruebas relacionadas			alteración de la visión hiperemia ocular distorsiones visuales de los colores dolor ocular y molestias oculares fotofobia	aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos vértigo	
Trastornos cardiacos incl. pruebas relacionadas			palpitaciones taquicardia	angina de pecho infarto de miocardio taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares incl. pruebas relacionadas		vasodilatación		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		congestión nasal	disnea congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales incl. pruebas relacionadas		dispepsia	náusea dolor gastrointestinal y abdominal sequedad de boca diarrea enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis vómitos	
Trastorno del sistema hepatobiliar			aumento de las transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			eritema erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incl. pruebas relacionadas			dolor de espalda aumento de la creatinfosfoquinasa (cpk) aumento del tono muscular y calambres mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y			aumento de las erecciones	priapismo

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de la mama				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sensación de malestar	dolor torácico

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha reportado infarto de miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil o con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos factores.

Después de la comercialización y en raras ocasiones se ha descrito neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de la visión, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenía factores de riesgo anatómico o vascular subyacentes para el desarrollo de NAION, incluyendo: una relación excavación/papila baja, “disco aglomerado”, una edad superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NAION después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION. Después de la comercialización se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de la visión, temporal o permanente, en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente del paciente o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de la audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de posteriores a la comercialización con el uso de todos los tipos de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de Levitra, con los factores de riesgo subyacente para la hipoacusia, a una combinación de estos factores o a otros factores.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h hasta 1 h, antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos masculinos sanos.

El efecto hipotensor de 0.4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de vardenafil, fue potenciado por una dosis de Levitra comprimidos



recubiertos 20 mg en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando la dosis de 20 mg de vardenafil se administró 24 horas antes de la nitroglicerina.

No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el empleo concomitante está contraindicado.

Inhibidores del CYP

Vardenafil es metabolizado predominantemente por las enzimas hepáticas a través del citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor inespecífico del citocromo P450, no tuvo efecto sobre el ABC and $C_{m\acute{a}x}$ de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900% en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la $C_{m\acute{a}x}$.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la AUC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25.7 horas.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 como cobicistat, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notorio en los niveles plasmáticos de vardenafil.

El uso de Levitra comprimidos orodispersables en combinación con cobicistat, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir está contraindicado.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un descenso notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos.

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos, titulados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 o 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo algún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0.4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación. Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica en bipedestación <85 mmHg, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una $C_{\text{máx}}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{\text{máx}}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados con voluntarios sanos, tras el ajuste forzado del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó una reducción media máxima adicional clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con vardenafil 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg, y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, presentaron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica >30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, reportaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0.4 mg o 0.8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg o 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes presentó hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando se administró vardenafil 6 horas después de administrada la terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior. El aumento gradual en la dosis de alfabloqueante puede asociarse con mayor reducción de la presión arterial en pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluido vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo que reduce la presión arterial sistémica cuando se combinó sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil generó una disminución mayor a la proporcional de la presión arterial sistémica en algunos casos.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio exploratorio, la administración de dosis únicas de riociguat a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que recibían sildenafil generó efectos hemodinámicos acumulativos. Se observó un índice mayor de discontinuación, principalmente debido a la hipotensión, en pacientes con HAP que se trataron con una combinación de sildenafil y riociguat, en comparación con los pacientes que se trataron solo con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la GCs.

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0.375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Los datos *in vitro* indicaron que los efectos de vardenafil en los sustratos de la P-gp más sensibles que la digoxina no se pueden excluir. La literatura publicada demuestra que dabigatrán es un ejemplo de un sustrato de la P-gp muy sensible.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron la biodisponibilidad ni a la concentración máxima ($C_{máx}$) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimido recubierto 20 mg no fue afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H2 ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0.5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3.5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se afectó por la coadministración de warfarina.

No se mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg o 60 mg de nifedipino. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5.9 mmHg y 5.2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la inclusión de la frase “*Disfunción eréctil (Incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria.)” dentro del texto de indicaciones es innecesario e impreciso, adicionalmente, es improcedente incluir en la indicación definiciones de condiciones de salud que pueden prestarse a confusión y conducir a uso inapropiado del medicamento, por tanto, debe suprimirse y

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajustarse conforme a la indicación conceptuada en el Acta 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.7.

De otro lado, 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicados en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como cobicistat, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los varones en los que su estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supratrapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia, evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT deben evitar tomar Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

La seguridad y la eficacia de las asociaciones de Levitra con otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Por tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

La seguridad de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no ha sido estudiada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh, por tanto, el uso de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no está recomendado en estos pacientes.

Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra.

Un estudio de observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación de riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

El uso concomitante de Levitra comprimidos orodispersables y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada con Levitra comprimidos recubiertos.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba vardenafil concomitantemente.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de Levitra, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja recomendada. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o en combinación con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la concentración del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil.

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo algún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 1.8 mg de aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser nociva para las personas con fenilcetonuria.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 7.96 mg de sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las RAM informadas con Levitra se resume en la tabla de abajo. Con cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como 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 ($< 1/10,000$).

Tabla 1: Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes de todos los estudios clínicos del mundo que se reportan como relacionados con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o infrecuentes y considerados graves en su naturaleza < término esencial de acuerdo con la lista de términos esenciales BSP GPV>.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Infecciones e infestaciones				conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			angioedema y edema alérgicos	reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			trastorno del sueño	

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareos	parestesia y disestesia somnolencia	síncope amnesia convulsiones
Trastornos oculares incl. pruebas relacionadas			alteración de la visión hiperemia ocular distorciones visuales de los colores dolor ocular y molestias oculares fotofobia	aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos vértigo	
Trastornos cardiacos incl. pruebas relacionadas			palpitaciones taquicardia	angina de pecho infarto de miocardio taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares incl. pruebas relacionadas		vasodilatación		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		congestión nasal	disnea congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales incl. pruebas relacionadas		dispepsia	náusea dolor gastrointestinal y abdominal sequedad de boca diarrea enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis vómitos	
Trastorno del sistema hepatobiliar			aumento de las transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			eritema erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incl. pruebas relacionadas			dolor de espalda aumento de la creatinfosfoquinasa (cpk) aumento del tono muscular y calambres mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			aumento de las erecciones	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sensación de malestar	dolor torácico

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha reportado infarto de miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil o con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos factores.

Después de la comercialización y en raras ocasiones se ha descrito neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de la visión, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenía factores de riesgo anatómico o vascular subyacentes para el desarrollo de NAION, incluyendo: una relación excavación/papila baja, “disco aglomerado”, una edad superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NAION después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Después de la comercialización se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de la visión, temporal o permanente, en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente del paciente o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de la audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de posteriores a la comercialización con el uso de todos los tipos de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de Levitra, con los factores de riesgo subyacente para la hipoacusia, a una combinación de estos factores o a otros factores.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h hasta 1 h, antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos masculinos sanos.

El efecto hipotensor de 0.4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de vardenafil, fue potenciado por una dosis de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando la dosis de 20 mg de vardenafil se administró 24 horas antes de la nitroglicerina.



No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el empleo concomitante está contraindicado.

Inhibidores del CYP

Vardenafil es metabolizado predominantemente por las enzimas hepáticas a través del citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor inespecífico del citocromo P450, no tuvo efecto sobre el ABC and $C_{\text{máx}}$ de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la $C_{\text{máx}}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900% en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la $C_{\text{máx}}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la $C_{\text{máx}}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la $C_{\text{máx}}$.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la AUC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la $C_{\text{máx}}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25.7 horas.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 como cobicistat, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento notorio en los niveles plasmáticos de vardenafil.

El uso de Levitra comprimidos orodispersables en combinación con cobicistat, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir está contraindicado.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un descenso notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos.

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos, titulados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 o 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo algún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0.4 mg de

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación. Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica en bipedestación <85 mmHg, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una $C_{\text{máx}}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{\text{máx}}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados con voluntarios sanos, tras el ajuste forzado del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó una reducción media máxima adicional clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con vardenafil 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg, y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, presentaron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica >30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, reportaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0.4 mg o 0.8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica <85 mmHg en bipedestación. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg o 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes presentó hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando se administró vardenafil 6 horas después de administrada la terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior. El aumento gradual en la dosis de alfabloqueante puede asociarse con mayor reducción de la presión arterial en pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluido vardenafil.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo que reduce la presión arterial sistémica cuando se combinó sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil generó una disminución mayor a la proporcional de la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, la administración de dosis únicas de riociguat a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que recibían sildenafil generó efectos hemodinámicos acumulativos. Se observó un índice mayor de discontinuación, principalmente debido a la hipotensión, en pacientes con HAP que se trataron con una combinación de sildenafil y riociguat, en comparación con los pacientes que se trataron solo con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la GCs.

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0.375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Los datos *in vitro* indicaron que los efectos de vardenafil en los sustratos de la P-gp más sensibles que la digoxina no se pueden excluir. La literatura publicada demuestra que dabigatrán es un ejemplo de un sustrato de la P-gp muy sensible.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron la biodisponibilidad ni a la concentración máxima ($C_{máx}$) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimido recubierto 20 mg no fue afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H2 ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0.5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3.5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se afectó por la coadministración de warfarina.

No se mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg o 60 mg de nifedipino. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5.9 mmHg y 5.2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir en cuanto al texto de indicaciones según el presente concepto.

3.4.1.6. KOPODEX® SOLUCIÓN 100 mg/mL

Expediente : 20016323
Radicado : 20201023314
Fecha : 07/02/2020
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:
Cada 100 mL de solución contiene 10g de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam está indicado como terapia concomitante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Suspensión definitiva: de acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas). No suspenda la terapia sin antes consultar a su médico, aunque usted se sienta mejor, ya que la interrupción repentina del medicamento aumenta el riesgo de aparición de crisis convulsiva. Para evitar la el aumento de la frecuencia de los episodios epilépticos, la suspensión de la terapia debe realizarse en forma gradual y bajo estricta vigilancia médica.

Deterioro renal o hepático:

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto, se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Riesgo aumento de autolesión y suicidio.

Población pediátrica: los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

La seguridad y eficacia de este medicamento no han sido establecidas en niños menores de 4 años de edad, por lo cual no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

Riesgo aumentado de auto lesión y suicidio.

Embarazo y lactancia: fertilidad no se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo: levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario. No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia: levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar. Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio / riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

Informe a su médico si usted alguna vez ha tenido reacciones alérgicas al efectuar un tratamiento con levetiracetam o con cualquier otra sustancia (alimentos, colorantes, perseverantes, etc.) u otros medicamentos.

Evite conducir vehículos, manejar maquinas o realizar cualquier actividad que requiera alerta mental hasta que usted sepa cómo le afecta este medicamento, ya que este puede provocar mareos o somnolencia. Usa o lleva consigo siempre una tarjeta de identificación médica para que, en caso de emergencia, otras personas se informen de su condición y de los medicamentos que está tomando.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión 30/01/2020 allegado mediante radicado No. 20201023314

Nuevas indicaciones:

Kopodex (levetiracetam) está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Kopodex (levetiracetam) está indicado como terapia concomitante en los siguientes casos:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Nueva dosificación / grupo etario:

Pacientes pediátricos

1 mes a <6 meses

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 14 mg/kg en 2 dosis divididas (7 mg/kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 14 mg/kg a la dosis diaria recomendada de 42 mg/kg (21 mg/kg dos veces al día). En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 35 mg/kg en este grupo de edad.

6 meses a <4 años:

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/kg en 2 dosis divididas (10 mg/kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria en 2 semanas en un incremento de 20 mg/kg a la dosis diaria recomendada de 50 mg/kg (25 mg/kg dos veces al día). Si un paciente no puede tolerar una dosis diaria de 50 mg/kg, la dosis diaria puede reducirse. En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 47 mg/kg en este grupo de edad.

4 años a <16 años

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/kg en 2 dosis divididas (10 mg/kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/kg a la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg (30 mg/kg dos veces al día). Si un paciente no puede tolerar una dosis diaria de 60 mg/kg, la dosis diaria puede reducirse. En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 44 mg/kg. La dosis máxima diaria fue de 3000 mg/día.

Para la dosificación de comprimidos de kopodex en pacientes pediátricos que pesen de 20 a 40 kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 500 mg administrado dos veces al día (250 mg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 500 mg a una dosis diaria máxima recomendada de 1500 mg (750 mg dos veces al día).

Para la dosificación de comprimidos de kopodex en pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día que se administra dos veces al día (500 mg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 1000 mg/día a una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg (1500 mg dos veces al día)

Pacientes > 16 años y adultos

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día, administrado dos veces al día (500 mg dos veces al día o cada 12 horas). Se pueden administrar incrementos de dosificación adicionales (1000 mg/día adicional cada 2 semanas) a una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. No hay evidencia de que las dosis superiores a 3000 mg/día confieren beneficio adicional.

Modo de empleo:

Kopodex (levetiracetam) se debe administrar por vía oral. Use el dosificador incluido en el envase para medir la dosis indicada; se puede tomar con o sin alimentos.

Las dosis se deben tomar a intervalos regulares.

Se debe cumplir estrictamente el tratamiento; no usar más cantidad de medicamento; ni modificar la frecuencia de administración, no se debe cambiar el tiempo de toma del medicamento. Evitar la discontinuación de la terapia.

No se debe abandonar la terapia sin consultar previamente con el médico tratante.

No se debe suspender la administración del medicamento en forma repentina, ya que esto puede provocar un aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas.

En caso de olvido de una dosis, se debe ingerir lo antes posible; excepto si falta poco tiempo para la dosis siguiente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos que soporten la ampliación del grupo etario como terapia complementaria en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.

3.4.1.7. DURAX VSD 20mg

Expediente : 20080649
Radicado : 20201028865
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20mg de Tadalafilo Micronizado

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infarto agudo del miocardio, angina inestable o angina estable secundaria a actividad sexual, insuficiencia cardíaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la New York Heart association (NYHA por sus siglas en inglés), arritmias no controladas, hipotensión o hipertensión arteriales no controladas. No se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática, renal o con trastornos de la coagulación. Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición y riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.

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 DURAX VSD 20mg 13/02/2020 allegado mediante radicado No. 20201028865
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20201028865

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS) en adultos

Nueva dosificación / grupo etario:

Según prescripción médica.

Para Disfunción Erectil: Uso según necesidad: Tomar una (1) tableta de Durax VSD® por vía oral, treinta minutos antes de la relación sexual prevista. Se sugiere iniciar con la dosis de 10 mg, la cual se podrá aumentar a 20 mg, de acuerdo con la eficacia y toferabilidad individual. No se recomienda una nueva ingesta de Durax VSD®. antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la última toma. Tadalafil en uso según necesidad ha demostrado mejorar la función eréctil hasta 36 horas después de su administración.

Para Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP): El tratamiento debe ser únicamente iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP. Posología La dosis recomendada es de 40 mg (2 x 20 mg) tomados una vez al día con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 20 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 40 mg una vez al día, en base a la eficacia y tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso de tadalafilo no está recomendado.

Insuficiencia hepática Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), tras dosis únicas de 10 mg, se puede considerar el comienzo de una dosis de 20 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que el interesado debe incluir en la sección de posología de la información para prescribir e inserto lo relacionado con el llamado a revisión de oficio emitido en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1.

De la misma manera, la Sala precisa que la indicación debe figurar así:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 y clase funcional II y III de la clasificación de la OMS en pacientes adultos.

3.4.1.8. VYVALTO

Expediente : 20148969
Radicado : 20201029200
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Emtricitabina y 71.1mg de Tenofovir Alafenamida Monofumarato equivalentes a 25mg de Tenofovir Alafenamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos
- La disminución en reacciones adversas a nivel renal no está demostrada en el tratamiento a largo plazo es teórica y no ha sido demostrada
- Pacientes con falla renal deben seguir lo recomendado para el tratamiento con emtricitabina.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral debida al tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías nacionales, para prevenir la transmisión. Contiene lactosa: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201029200
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20201029200

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la infección de VIH-1

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Profilaxis pre-exposición al VIH-1 (PrEP)

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicado en adultos que se encuentren en riesgo, para la profilaxis pre-exposición (PrEP), con el objeto de reducir el riesgo de infección por VIH-1 por vía sexual, excluyendo a los individuos que están en riesgo que practiquen sexo vaginal receptivo. Los sujetos deben poseer un control VIH-1 negativo previo al inicio del tratamiento pre exposición al VIH-1 con Vyvalto®.

Limitaciones de uso:

La indicación no incluye el uso de Vyvalto® en individuos en riesgo de contagio de VIH-1 que practiquen sexo vaginal receptivo debido a que la efectividad no ha sido evaluada en esta población.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología / dosificación - modo de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Evaluación al inicio y durante el uso de Vyvalto® para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para la PrEP

Previo al inicio o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®, se deben efectuar pruebas para detectar infección por virus de la hepatitis B.

Previo al inicio o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®, y durante el uso de Vyvalto® en un esquema clínicamente apropiado, se debe evaluar la creatinina sérica, el clearance estimado de creatinina, la glucosa en orina, y la proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fosforo en suero.

Detección de VIH-1 en individuos que reciben Vyvalto® en la PrEP para VIH-1

Se debe realizar la detección de infección por VIH-1 en todos los individuos inmediatamente previo al inicio de Vyvalto® en la PrEP y al menos una vez cada 3 meses mientras tome Vyvalto®, y luego del diagnóstico de cualquier infección de transmisión sexual.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Si se sospecha exposición reciente (< 1 mes) al VIH-1 o se presentan síntomas clínicos consistentes con infección aguda de VIH-1, se debe usar un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de infección primaria o aguda por VIH-1.

Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH en adultos

La dosis recomendada de Vyvalto® para el tratamiento del VIH-1 es una tableta recubierta una vez al día con o sin alimentos en adultos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto o con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto que reciben hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, dichos pacientes deben tomar la dosis diaria de Vyvalto® luego de haber completado el tratamiento de hemodiálisis.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe administrar tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1 - Dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en función del tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH

Dosis de emtricitabina/tenofovir Alafenamida	Tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH
Emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

Para la recomendación de dosis de un tercer agente, debe referirse a su respectivo prospecto.

La seguridad y eficacia de Vyvalto® coadministrado con un inhibidor de la proteasa de VIH-1 que es administrado con ritonavir o cobicistat no han sido establecidas en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto, con o sin hemodiálisis.

Si el paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida, debe tomar otra tableta.

Dosis recomendada en la PrEP para VIH-1 en adultos

La dosis de Vyvalto® en la PrEP para VIH-1 es una tableta recubierta una vez al día administrado por vía oral con o sin alimentos en adultos no infectados con VIH-1 con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto o con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto que reciben hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, dichos pacientes deben tomar la dosis diaria de Vyvalto® luego de haber completado el tratamiento de hemodiálisis.

No se recomienda el tratamiento para la infección por VIH-1 o en la PrEP para VIH-1 en pacientes con insuficiencia renal grave

Vyvalto® no se recomienda en individuos con:

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado entre 15 y 30 ml por minuto); o



- Enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 15 ml por minuto) que no reciben hemodiálisis crónica.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Nuevas contraindicaciones:

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está contraindicado en casos de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

En individuos para los cuales se desconoce si está infectado por HIV-1 o bien si es HIV-1 positivo, Vyvalto® está contraindicado en la PrEP para VIH-1.

Nuevas precauciones y advertencias:

Exacerbación aguda de la Hepatitis B post-tratamiento y riesgo de resistencia a drogas con el uso de Vyvalto® en la profilaxis pre-exposición al HIV (PrEP), durante la infección inicial con VIH-1 no diagnosticada.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de la Hepatitis B (VHB) en individuos infectados con VHB, que han interrumpido el tratamiento con emtricitabina (emtricitabina) y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y que podría ocurrir con la interrupción de Vyvalto®. Se debe monitorear estrechamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio por al menos varios meses en individuos que están infectados con VHB y que interrumpieron el tratamiento con Vyvalto®.

Vyvalto® en la PrEP para VIH-1 debe únicamente ser prescripto para individuos que confirmen el diagnóstico seronegativo previo a la iniciación y por al menos cada tres meses durante la terapia. Se han identificado variantes de VIH-1 resistente a las drogas, en pacientes tratados con emtricitabina/TDF, que cursaban infección aguda por VIH-1 indetectable. No inicie Vyvalto® para la PrEP al VIH-1 si el paciente presenta signos o síntomas de infección aguda al VIH-1, a menos que se confirme el estado seronegativo para VIH-1.

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C.
- Enfermedad hepática.
- Peso y parámetros metabólicos.
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Terapia triple con nucleósidos.
- Infecciones oportunistas.
- Osteonecrosis.
- Nefrotoxicidad.
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica.
- Administración concomitante de otros medicamentos.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en individuos con infección por VHB

Todos los individuos deben someterse a pruebas para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) previamente o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®.

Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (ej. descompensación hepática e insuficiencia hepática) en individuos infectados con VHB que han discontinuado los productos que contienen emtricitabina y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y que pueden ocurrir con la interrupción de Vyvalto®. Las personas infectadas con VHB que suspenden Vyvalto® deben ser monitoreadas estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es apropiado, puede justificarse la terapia contra la hepatitis B, especialmente en individuos con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede conducir a descompensación hepática e insuficiencia hepática. A los individuos no infectados por el VHB se les debe ofrecer vacunación.

Manejo integral para reducir el riesgo de transmisión de infección sexual (incluyendo VIH-1) y el desarrollo de resistencia a VIH-1, cuando Vyvalto® se usa en la PrEP para VIH-1

El uso de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 para reducir el riesgo de infección VIH-1 como parte de una estrategia integral de prevención comprende la adherencia a la administración diaria y la práctica sexual segura, incluyendo el uso de preservativos, para reducir el riesgo de transmisión de infecciones sexuales (ITS). Se desconoce el tiempo desde el inicio de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 hasta la máxima protección contra la infección de VIH-1.

El riesgo de adquisición de VIH-1 incluye factores de comportamiento, biológicos o epidemiológicos, incluyendo, pero no limitándose a la práctica de relaciones sexuales sin preservativos, infecciones de transmisión sexual anteriores o actuales, falta de autoconsciencia del riesgo para VIH, teniendo compañeros sexuales con estado virémico desconocido para VIH-1, o actividad sexual en un área o red de alta prevalencia.

Se debe asesorar a los individuos sobre el uso de medidas de prevención (ej. uso consistente y correcto del preservativo, conocimiento del estado de VIH-1 del/os compañero/s sexual/es, incluyendo estado de supresión viral, exámenes regulares para infecciones de transmisión sexual que puedan facilitar la transmisión de VIH-1). Informar a los individuos no infectados y apoyar sus esfuerzos para reducir el comportamiento sexual riesgoso.

Se debe utilizar Vyvalto® para reducir el riesgo de adquisición de VIH-1 únicamente en individuos con control VIH-1 negativo. Las sustituciones de resistencia al VIH-1 pueden producirse en individuos con infección de VIH-1 indetectable, que están tomando Vyvalto®, debido a que Vyvalto® como agente único, no debe ser administrado como régimen completo para el tratamiento del VIH-1. Por lo tanto, se deben tener cuidado para minimizar el riesgo durante el inicio y mientras se efectúe el tratamiento con Vyvalto®, con previa confirmación del estado seronegativo para VIH-1.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Algunos controles de VIH-1 solo detectan anticuerpos anti-VIH y pueden no identificar VIH-1 durante el estado agudo de la infección. Previo al inicio de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1, se debe consultar al individuo seronegativo sobre las situaciones de exposición potencial reciente (en el mes pasado), por ejemplo actividad sexual sin el uso de preservativos, o ruptura de preservativo durante la relación sexual con un compañero de estado de VIH-1 desconocido o estado virémico desconocido, o una reciente infección de transmisión sexual), y se debe evaluar la ocurrencia de signos o síntomas anteriores o recientes consistentes con infección de HIV-1 aguda (ej., fiebre, fatiga, mialgia, rash).
- Si se sospecha de exposiciones recientes (<1 mes) a VIH-1 o tiene sospechas o hay síntomas clínicos consistentes con infección aguda de VIH-1, se debe realizar un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de infección aguda de VIH o infección primaria de VIH-1.

Mientras se usa Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 debe repetirse al menos cada 3 meses el examen de VIH-1 y el diagnóstico de cualquier otra infección de transmisión sexual.

- Si el examen para VIH-1 indica posible infección de VIH-1, o si se desarrollan síntomas consistentes con la infección aguda por VIH-1 luego de un evento de exposición potencial, se debe modificar el régimen de la PrEP para el VIH-1 a un usando un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de la infección aguda o primaria de VIH-1.

Se debe aconsejar a los individuos no infectados con HIV-1 a adherir estrictamente al esquema de dosificación de una dosis diaria de Vyvalto®. La efectividad de Vyvalto® en la reducción del riesgo de adquisición del VIH-1 está fuertemente relacionada con la adherencia, como demostró la medición de los niveles de droga en los ensayos clínicos en la PrEP al VIH-1. Algunos individuos, pueden beneficiarse con la visita médica frecuente (mensual) y el consejo asistido (counseling) facilitando la adherencia.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleós(t)idos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si emtricitabina/tenofovir alafenamida se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban emtricitabina/tenofovir alafenamida o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar, pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) de los VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 3.112 pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida, y en la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos con 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Anemia ²
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

¹ Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

⁴ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenamida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos



en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311-1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo emtricitabina/tenofovir alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($p \leq 0,009$ para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ($n = 6$), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos ($n = 242$), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

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.

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y de la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones
Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Las interacciones entre los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 3 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con emtricitabina/tenofovir alafenamida o con los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Tabla 3: Interacciones entre los componentes individuales de Vyvalto y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol Itraconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Fluconazol Isavuconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Antimicobacterianos		

Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y rifabutina, rifampicina o rifapentina.
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con boceprevir o telaprevir tiene el potencial de afectar de forma adversa a la activación intracelular y la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y boceprevir o telaprevir.
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 30% C _{min} : ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 20%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida

Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) ⁷ / emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46% C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{min} : ↑ 350% C _{max} : ↑ 92% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 21%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) ⁷ / emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C _{max} : ↑ 32%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la proteasa del VIH		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁵	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con emtricitabina/tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida.
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.

Otros antirretrovirales contra el VIH		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) ⁴	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
ANTIÉPILÉPTICOS		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.

Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día) ^{5,6}	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y carbamazepina.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con hierba de San Juan.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento.	Recomendación relativa a la administración concomitante con

	Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) ⁵	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

1 Cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.

2 Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.

3 Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

4 Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

5 Estudio realizado con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

6 En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.

7 Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC

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 reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

- **Tratamiento de la infección de VIH-1**

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).



- Profilaxis pre-exposición al VIH-1 (PrEP)

Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección.

El uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.

Los sujetos deben poseer un control VIH-1 negativo previo al inicio del tratamiento pre exposición al VIH-1 con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Limitaciones de uso:

La indicación no incluye el uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en individuos en riesgo de contagio de VIH-1 que practiquen sexo vaginal receptivo debido a que la efectividad no ha sido evaluada en esta población.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología / dosificación - modo de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Evaluación al inicio y durante el uso de Vyvalto® para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para la PrEP

Previo al inicio o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®, se deben efectuar pruebas para detectar infección por virus de la hepatitis B.

Previo al inicio o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®, y durante el uso de Vyvalto® en un esquema clínicamente apropiado, se debe evaluar la creatinina sérica, el clearance estimado de creatinina, la glucosa en orina, y la proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fósforo en suero.

Detección de VIH-1 en individuos que reciben Vyvalto® en la PrEP para VIH-1

Se debe realizar la detección de infección por VIH-1 en todos los individuos inmediatamente previo al inicio de Vyvalto® en la PrEP y al menos una vez cada 3 meses mientras tome Vyvalto®, y luego del diagnóstico de cualquier infección de transmisión sexual.

Si se sospecha exposición reciente (< 1 mes) al VIH-1 o se presentan síntomas clínicos consistentes con infección aguda de VIH-1, se debe usar un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de infección primaria o aguda por VIH-1.

Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por VIH en adultos

La dosis recomendada de Vyvalto® para el tratamiento del VIH-1 es una tableta recubierta una vez al día con o sin alimentos en adultos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto o con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto que reciben hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, dichos pacientes deben tomar la dosis diaria de Vyvalto® luego de haber completado el tratamiento de hemodiálisis.

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe administrar tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1 - Dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en función del tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH

Dosis de emtricitabina/tenofovir Alafenamida	Tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH
Emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

Para la recomendación de dosis de un tercer agente, debe referirse a su respectivo prospecto.

La seguridad y eficacia de Vyvalto® coadministrado con un inhibidor de la proteasa de VIH-1 que es administrado con ritonavir o cobicistat no han sido establecidas en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto, con o sin hemodiálisis.

Si el paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida, debe tomar otra tableta.

Dosis recomendada en la PrEP para VIH-1 en adultos

La dosis de Vyvalto® en la PrEP para VIH-1 es una tableta recubierta una vez al día administrado por vía oral con o sin alimentos en adultos no infectados con VIH-1 con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto o con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml por minuto que reciben hemodiálisis crónica. En los días de hemodiálisis, dichos pacientes deben tomar la dosis diaria de Vyvalto® luego de haber completado el tratamiento de hemodiálisis.

No se recomienda el tratamiento para la infección por VIH-1 o en la PrEP para VIH-1 en pacientes con insuficiencia renal grave

Vyvalto® no se recomienda en individuos con:

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado entre 15 y 30 ml por minuto); o
- Enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 15 ml por minuto) que no reciben hemodiálisis crónica.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes de edad avanzada.
Insuficiencia hepática



No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar, machacar ni partir.

Nuevas contraindicaciones:

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está contraindicado en casos de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

En individuos para los cuales se desconoce si está infectado por HIV-1 o bien si es HIV-1 positivo, Vyvalto® está contraindicado en la PrEP para VIH-1.

Nuevas precauciones y advertencias:

Exacerbación aguda de la Hepatitis B post-tratamiento y riesgo de resistencia a drogas con el uso de Vyvalto® en la profilaxis pre-exposición al HIV (PrEP), durante la infección inicial con VIH-1 no diagnosticada.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de la Hepatitis B (VHB) en individuos infectados con VHB, que han interrumpido el tratamiento con emtricitabina (emtricitabina) y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y que podría ocurrir con la interrupción de Vyvalto®.

Se debe monitorear estrechamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio por al menos varios meses en individuos que están infectados con VHB y que interrumpieron el tratamiento con Vyvalto®.

Vyvalto® en la PrEP para VIH-1 debe únicamente ser prescripto para individuos que confirmen el diagnóstico seronegativo previo a la iniciación y por al menos cada tres meses durante la terapia. Se han identificado variantes de VIH-1 resistente a las drogas, en pacientes tratados con emtricitabina/TDF, que cursaban infección aguda por VIH-1 indetectable. No inicie Vyvalto® para la PrEP al VIH-1 si el paciente presenta signos o síntomas de infección aguda al VIH-1, a menos que se confirme el estado seronegativo para VIH-1.

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C.
- Enfermedad hepática.
- Peso y parámetros metabólicos.
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1.
- Terapia triple con nucleósidos.
- Infecciones oportunistas.
- Osteonecrosis.
- Nefrotoxicidad.
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Administración concomitante de otros medicamentos.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en individuos con infección por VHB

Todos los individuos deben someterse a pruebas para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) previamente o al momento de iniciar el tratamiento con Vyvalto®.

Se han informado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (ej. descompensación hepática e insuficiencia hepática) en individuos infectados con VHB que han descontinuado los productos que contienen emtricitabina y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y que pueden ocurrir con la interrupción de Vyvalto®. Las personas infectadas con VHB que suspenden Vyvalto® deben ser monitoreadas estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es apropiado, puede justificarse la terapia contra la hepatitis B, especialmente en individuos con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede conducir a descompensación hepática e insuficiencia hepática. A los individuos no infectados por el VHB se les debe ofrecer vacunación.

Manejo integral para reducir el riesgo de transmisión de infección sexual (incluyendo VIH-1) y el desarrollo de resistencia a VIH-1, cuando Vyvalto® se usa en la PrEP para VIH-1

El uso de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 para reducir el riesgo de infección VIH-1 como parte de una estrategia integral de prevención comprende la adherencia a la administración diaria y la práctica sexual segura, incluyendo el uso de preservativos, para reducir el riesgo de transmisión de infecciones sexuales (ITS). Se desconoce el tiempo desde el inicio de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 hasta la máxima protección contra la infección de VIH-1.

El riesgo de adquisición de VIH-1 incluye factores de comportamiento, biológicos o epidemiológicos, incluyendo, pero no limitándose a la práctica de relaciones sexuales sin preservativos, infecciones de transmisión sexual anteriores o actuales, falta de autoconsciencia del riesgo para VIH, teniendo compañeros sexuales con estado virémico desconocido para VIH-1, o actividad sexual en un área o red de alta prevalencia.

Se debe asesorar a los individuos sobre el uso de medidas de prevención (ej. uso consistente y correcto del preservativo, conocimiento del estado de VIH-1 del/los compañero/s sexual/es, incluyendo estado de supresión viral, exámenes regulares para infecciones de transmisión sexual que puedan facilitar la transmisión de VIH-1). Informar a los individuos no infectados y apoyar sus esfuerzos para reducir el comportamiento sexual riesgoso.

Se debe utilizar Vyvalto® para reducir el riesgo de adquisición de VIH-1 únicamente en individuos con control VIH-1 negativo. Las sustituciones de resistencia al VIH-1 pueden producirse en individuos con infección de VIH-1 indetectable, que están tomando Vyvalto®, debido a que Vyvalto® como agente único, no debe ser administrado como régimen completo para el tratamiento del VIH-1. Por lo tanto, se deben tener cuidado para minimizar el riesgo durante el inicio y mientras se efectúe el tratamiento con Vyvalto®, con previa confirmación del estado seronegativo para VIH-1.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Algunos controles de VIH-1 solo detectan anticuerpos anti-VIH y pueden no identificar VIH-1 durante el estado agudo de la infección. Previo al inicio de Vyvalto® en la PrEP al VIH-1, se debe consultar al individuo seronegativo sobre las situaciones de exposición potencial reciente (en el mes pasado), por ejemplo actividad sexual sin el uso de preservativos, o ruptura de preservativo durante la relación sexual con un compañero de estado de VIH-1 desconocido o estado virémico desconocido, o una reciente infección de transmisión sexual), y se debe evaluar la ocurrencia de signos o síntomas anteriores o recientes consistentes con infección de HIV-1 aguda (ej., fiebre, fatiga, mialgia, rash).
- Si se sospecha de exposiciones recientes (<1 mes) a VIH-1 o tiene sospechas o hay síntomas clínicos consistentes con infección aguda de VIH-1, se debe realizar un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de infección aguda de VIH o infección primaria de VIH-1.

Mientras se usa Vyvalto® en la PrEP al VIH-1 debe repetirse al menos cada 3 meses el examen de VIH-1 y el diagnóstico de cualquier otra infección de transmisión sexual.

- Si el examen para VIH-1 indica posible infección de VIH-1, o si se desarrollan síntomas consistentes con la infección aguda por VIH-1 luego de un evento de exposición potencial, se debe modificar el régimen de la PrEP para el VIH-1 a un usando un test aprobado o autorizado como ayuda en el diagnóstico de la infección aguda o primaria de VIH-1.

Se debe aconsejar a los individuos no infectados con HIV-1 a adherir estrictamente al esquema de dosificación de una dosis diaria de Vyvalto®. La efectividad de Vyvalto® en la reducción del riesgo de adquisición del VIH-1 está fuertemente relacionada con la adherencia, como demostró la medición de los niveles de droga en los ensayos clínicos en la PrEP al VIH-1. Algunos individuos, pueden beneficiarse con la visita médica frecuente (mensual) y el consejo asistido (counseling) facilitando la adherencia.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleós(t)idos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparecer si emtricitabina/tenofovir alafenamida se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban emtricitabina/tenofovir alafenamida o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar, pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) de los VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 3.112 pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida, y en la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos con 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como tableta

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Anemia ²
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	fatiga

¹ Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

⁴ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenamida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Síndrome de reconstitución inmune
Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.



Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311-1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo emtricitabina/tenofovir alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($p \leq 0,009$ para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

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.

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tenofovir alafenamida
Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y de la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones
Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Las interacciones entre los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 3 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con emtricitabina/tenofovir alafenamida o con los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Tabla 3: Interacciones entre los componentes individuales de Vyvalto y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol Itraconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	
Fluconazol Isavuconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Antimicobacterianos		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de rifampicina, rifabutina y rifapentina, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y rifabutina, rifampicina o rifapentina.
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Boceprevir Telaprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida.	La administración concomitante con boceprevir o telaprevir tiene el potencial de afectar de forma adversa a la activación intracelular y la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y boceprevir o telaprevir.

Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
---	---	---

Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)⁷/emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)⁷/emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida

ANTIRRETROVIRALES

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Inhibidores de la proteasa del VIH		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) ⁵	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se	No se recomienda la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	administra en combinación con emtricitabina/tenofovir alafenamida.	
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.
Otros antirretrovirales contra el VIH		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) ⁴	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
ANTIÉPILÉPTICOS		

Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día) ^{5,6}	Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida y carbamazepina.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) ³	Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		

Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con hierba de San Juan.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Medicamento por áreas terapéuticas ¹	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , C _{min} ²	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) ⁵	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única),	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)		
---	--	--

- 1 Cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.
- 2 Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
- 3 Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- 4 Estudio realizado con una tableta de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
- 5 Estudio realizado con emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- 6 En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.
- 7 Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto al texto de indicaciones aprobado en este concepto.

3.4.1.9.

XALKORI® 200 mg CÁPSULAS
XALKORI® 250 mg CÁPSULAS

Expediente : 20083808 / 20091271

Radicado : 20201042114 / 20201042117

Fecha : 28/02/2020

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 200 mg de crizotinib
Cada cápsula dura contiene 250 mg de crizotinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado con estado funcional ECOG 0-2, metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 20083808

Nuevas contraindicaciones:
La utilización de crizotinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Falla cardíaca
En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardíaca graves, potencialmente mortales, o fatales.

Los pacientes que reciben crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la discontinuación.



Adicionalmente, en la información para prescribir en el ítem de efectos no deseados se debe mantener "ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 54 (31%) y 26 (15%) de los pacientes tratados con crizotinib en el estudio de asignación aleatoria fase 3 1007, respectivamente. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador y que resultaron en interrupción permanente en 11 (6%) de los pacientes con crizotinib.

Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 14 (12%) pacientes y en 6 (5%) pacientes en el estudio 1001, respectivamente. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento evaluados por el investigador y que resultaron en interrupción permanente en 3 (3%) pacientes en el estudio 1001.

Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 212 (23%) pacientes y en 116 (12%) pacientes en el estudio 1005, respectivamente. Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador que dieron como resultado una interrupción permanente en 45 (5%) pacientes en el estudio 1005.

Para el expediente 20091271

Nuevas contraindicaciones

La utilización de crizotinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Falla cardíaca:

En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardíaca graves, potencialmente mortales, o fatales. Los pacientes que reciben crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la discontinuación.

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDSv24.0_03Julio2019_v1 allegado mediante radicado No. 20201042114 / 20201042117
- Información para Prescribir versión CDSv24.0_03Julio2019_v1 allegado mediante radicado No. 20201042114 / 20201042117

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas.

Crizotinib está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado, metastásico ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Crizotinib está indicado para el tratamiento de NSCLC avanzado, ROS1-positivo

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración.

Prueba de ALK y ROS1.

Para poder seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar de Crizotinib es necesaria la detección de NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1, debido a que estos son los únicos pacientes para los que se ha demostrado beneficio.

La evaluación del NSCLC positivo para ALK o para ROS1 debe realizarse por laboratorios que han demostrado competencia en la tecnología específica que se esté utilizando. La realización inapropiada del ensayo puede conllevar a resultados de la prueba no confiables.

Posología Recomendada.

La pauta posológica recomendada de crizotinib es 250 mg, tomados vía oral dos veces al día de manera continua. El tratamiento debe ser continuo siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras. Si una dosis de crizotinib se olvida, deberá tomarse tan pronto como el paciente recuerde hacerlo a menos que falten menos de 6 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Modificación de la Dosis.

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis para pacientes que tomen crizotinib 250 mg vía oral dos veces al día, la dosis deberá ser reducida como se muestra a continuación:

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg vía oral dos veces al día.
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.
- Suspenda permanentemente si no es tolerable la toma de XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.

Las recomendaciones para reducción de la dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas se suministran en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Para pacientes tratados con una dosis menor a 250 mg dos veces al día, use las recomendaciones presentes en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades Hematológicas ^a

Grado según CTCAE ^b	Posología de Crizotinib
Grado 3	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2, luego reiniciar a la misma pauta posológica.
Grado 4	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{c,d} .

- a. Excepto linfopenia (a menos que estén asociadas con eventos clínicos, por ejemplo, infecciones oportunistas)
- b. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del **Instituto Nacional del Cáncer (NCI)**
- c. En caso de recurrencia, suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2 luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado 4 discontinuar permanentemente.
- d. Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg una vez al día, interrumpir durante la evaluación.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades No Hematológicas

Grado según CTCAE ^a	Posología de Crizotinib
Elevación Grado 3 o 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) Grado ≤1 de bilirrubina total	Suspender hasta obtener una recuperación Grado ≤ 1 o igual a los valores iniciales, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Elevación Grado 2, 3 o 4 de ALT o AST, con elevación concurrente Grado 2, 3 o 4 de bilirrubina total (sin presencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir de manera permanente
Enfermedad pulmonar intersticial / Neumonitis de cualquier Grado ^d	Interrumpir de manera permanente
Prolongación de QTc Grado 3	Suspender hasta que se obtenga recuperación Grado ≤1, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Prolongación de QTc Grado 4	Interrumpir de manera permanente
Bradicardia Grado 2, 3 ^e (Sintomática, puede ser severa e importante desde el punto de vista médico, que requiere intervención médica)	Suspender hasta recuperación a Grado ≤1 o hasta una frecuencia cardíaca de 60 ppm o superior. Evaluar medicación concomitante que se sabe que causa bradicardia, así como también medicamentos antihipertensivos Si se identifica y suspende el medicamento concomitante coadyuvante, o se ajusta su dosis, reanudar el tratamiento con la dosis previa después de la recuperación a Grado ≤1 o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior Si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante, o si no se suspende el tratamiento con medicamentos concomitantes coadyuvantes o se modifica la dosis, reanudar el tratamiento con la dosis reducida después de la recuperación a Grado ≤1 o a la frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior.
Bradicardia de Grado 4 ^{e,f} (Que amenaza la vida)	Suspender de forma permanente si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante Si se identifica e interrumpe el medicamento concomitante coadyuvante, o si se ajusta su dosis, entonces reanudar a 250 mg una vez al día ^c, una vez se haya dado la recuperación a Grado ≤1 o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con monitoreo frecuente.

a. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos de NCI.
b. En caso de recurrencia, suspender hasta obtener recuperación Grado ≤1, luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado >3, discontinuar permanentemente.



- c. Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg al día, discontinuar durante la evaluación.
- d. No atribuible a la progresión NSCLC, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación.
- e. Frecuencia cardíaca menor de 60 pulsaciones por minuto (ppm).
- f. Discontinuar de manera permanente en caso de recurrencia.

Insuficiencia Hepática: Dado que Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado. El tratamiento con crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver Tabla 2).

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y con distintos grados de deterioro hepático, según la clasificación del Instituto Nacional de Cancerología (NCI), que recibieron dosis múltiples de crizotinib para evaluar el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética y la seguridad de crizotinib. No se recomienda un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea $AST > \text{Límite Superior Normal [LSN]}$ y bilirrubina total $\leq LSN$ o cualquier AST y bilirrubina total $> LSN$ pero $\leq 1,5 \times LSN$), ya que la exposición sistémica a crizotinib fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total $> 1,5 \times LSN$ y $\leq 3 \times LSN$) sea de 200 mg dos veces al día, ya que la exposición sistémica a crizotinib aumentó en comparación a la de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático severo (cualquier AST y bilirrubina total $> 3 \times LSN$) sea de 250 mg una vez al día, ya que no se han estudiado las dosis de crizotinib mayores a 250 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático severo, y pueden resultar en aumentos de la exposición sistémica a niveles supra terapéuticos de crizotinib.

Insuficiencia Renal: o es necesario ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \leq \text{depuración de creatinina [CLcr]} < 90 \text{ mL/min}$), o moderada ($30 \leq CLcr < 60 \text{ mL/min}$), ya que el análisis de farmacocinética de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición en estado estacionario de crizotinib en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia renal severa ($CLcr < 30 \text{ mL/min}$) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Crizotinib. Debe ajustarse la dosis de crizotinib a 250 mg administrados oralmente una vez por día en pacientes con insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individuales después de por lo menos 4 semanas de tratamiento.

Pacientes Pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos.

Ancianos: No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización.

Hepatotoxicidad.

Se ha presentado hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultados fatales en menos del 0,1% de 1722 pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos. Las elevaciones simultáneas de la ALT y/o la AST ≥ 3 veces el LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN sin elevaciones importantes de la fosfatasa alcalina ($< 2 \times LSN$) se han reportado en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Elevaciones Grado 3 o 4 de ALT o AST se observaron en 187 (11%) y 95 (6%) pacientes, respectivamente. Diecisiete (1%) pacientes requirieron la interrupción permanente del tratamiento asociada

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con elevación de las transaminasas, lo que indica que estos eventos en general fueron tratables mediante modificaciones a las dosis, como se define en la Tabla 2. Las elevaciones de las transaminasas generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Las pruebas de función hepática incluidas la ALT, AST y la bilirrubina total deben controlarse cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego una vez al mes y como clínicamente sea indicado, repitiendo con mayor frecuencia las pruebas para las elevaciones Grados 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan elevaciones de las transaminasas, ver la Sección Modificación de la Dosis.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis).

Se ha asociado el tratamiento con crizotinib a enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, potencialmente mortal, o mortal con una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos ocurrieron generalmente dentro de los 3 meses después de iniciado el tratamiento. Se debería vigilar los síntomas pulmonares indicadores de EPI/neumonitis en los pacientes. Deberán descartarse otras causas potenciales de EPI/neumonitis. Crizotinib debe discontinuarse permanentemente en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento.

Prolongación del Intervalo QT.

Se ha observado prolongación del QTc sin arritmia leído en un dispositivo automático. Crizotinib se debe administrar con precaución en pacientes que tienen antecedentes o predisposición de prolongación de QTc o que están tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Cuando se utilice crizotinib en estos pacientes, se debe considerar el control periódico con electrocardiogramas y de los electrolitos. Para pacientes que desarrollan prolongación de QTc, ver la Sección Modificación de la Dosis.

Bradicardia.

Bradicardia ha sido reportada en estudios clínicos, y fue usualmente asintomática. El efecto completo de crizotinib sobre el pulso cardíaco puede no desarrollarse hasta varias semanas después del inicio del tratamiento. Evite utilizar crizotinib en combinación con otros agentes bradycárdicos (por ejemplo, betabloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio diferentes a la dihidropiridina, tales como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina) tanto como sea posible, debido al aumento en el riesgo de bradicardia sintomática (síncope, mareo, hipotensión). Se recomienda controlar la tasa de pulso y la presión sanguínea mensualmente. No se requiere modificación de la dosis en casos de bradicardia asintomática. En casos de bradicardia sintomática, se debe interrumpir el crizotinib y reevaluarse el uso de la medicación concomitante. Para el manejo de pacientes que desarrollen bradicardia sintomática, ver las secciones Modificación de la Dosis y Efectos No deseados.

Insuficiencia renal.

Si los pacientes tienen insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis, debe ajustarse la dosis de crizotinib.

Neutropenia y leucopenia

En los estudios clínicos con crizotinib se ha notificado con mucha frecuencia (12%) neutropenia de grado 3 o 4. Se ha notificado con frecuencia leucopenia de grado 3 o 4. Menos del 0,5% de los pacientes sufrió neutropenia febril en los estudios clínicos con crizotinib. Deberán realizarse hemogramas completos con fórmula leucocítica según esté clínicamente indicado y repetirse las pruebas con mayor frecuencia si se observan anomalías de grado 3 o 4 o si se produce fiebre o infección.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perforación gastrointestinal

En estudios clínicos con crizotinib se han notificado casos de perforación gastrointestinal. Ha habido notificaciones de casos de perforación gastrointestinal con desenlace mortal durante el uso de crizotinib tras su comercialización. Crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, antecedentes de diverticulitis, metástasis del tracto gastrointestinal, empleo concomitante de otros medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal). La administración de crizotinib debe suspenderse en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal. Debe informarse a los pacientes de los primeros signos de perforación intestinal y aconsejarles que consulten rápidamente en caso de que ocurran.

Efectos renales

En los estudios clínicos con crizotinib se observó un aumento de la creatinina en sangre y una disminución del aclaramiento de creatinina en los pacientes. Se notificó insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos y durante el periodo posterior a la comercialización. También se observaron casos con desenlace mortal, casos que requirieron hemodiálisis y casos de hiperpotasemia de grado 4. Se recomienda el seguimiento de los pacientes para evaluar su función renal al inicio y durante el tratamiento con crizotinib, prestando especial atención a aquellos que tienen factores de riesgo o antecedentes de insuficiencia renal.

Efectos sobre la visión

En todos los ensayos clínicos, la incidencia del defecto del campo visual de Grado 4 con pérdida de la visión fue del 0,2% (4/1669). La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se han informado como posibles causas de pérdida de visión. En pacientes con una nueva aparición de pérdida de visión grave (mejor visión corregida menos de 20/200 en uno o ambos ojos), se debe interrumpir el tratamiento con crizotinib. Se debe llevar a cabo una evaluación oftalmológica que incluya la evaluación de la mejor agudeza visual corregida, fotografías de retina, evaluación del campo visual, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones, según proceda, para la nueva aparición de la pérdida de visión grave. No hay información suficiente para caracterizar los riesgos que conlleva la reanudación del tratamiento con crizotinib en pacientes con una pérdida de visión grave. A la hora de decidir la reanudación del tratamiento con crizotinib se debe tener en cuenta el beneficio potencial para el paciente. Se recomienda una evaluación oftalmológica si los trastornos en la visión persisten o empeoran en gravedad.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos No deseados.

Resumen del perfil de seguridad.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a crizotinib de 1669 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK que participaron en los Estudios 1007 o 1014 de Fase 3 o en los estudios de único grupo 1001 o 1005, y en 53 pacientes con NSCLC positivo para ROS1 que participaron en el estudio de único grupo 1001, para un total de 1722 pacientes (consultar Sección 5.1). Estos pacientes recibieron una dosis inicial oral de 250 mg dos veces al día continuamente. En el estudio 1014, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo con crizotinib (N=171); la duración mediana del tratamiento fue de 23 semanas para pacientes cruzados del grupo con quimioterapia al grupo bajo tratamiento con crizotinib (N=109). En el estudio 1007, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 48 semanas para pacientes con crizotinib (N=172). Para los pacientes con NSCLC positivo para ALK en los estudios 1001 (N=154) y 1005 (N=1063), la duración mediana del tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. Para los pacientes con NSCLC positivo para ROS1 en el estudio 1001

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

(N=53), la duración mediana del tratamiento fue 101 semanas.

Las reacciones adversas más serias en 1772 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK o para ROS1 fueron hepatotoxicidad, EPI/neumonitis y prolongación del intervalo QT (ver Sección 4.4). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes con NSCLC, positivo para ALK y pacientes positivos para ROS1, fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómito, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, disminución del apetito, fatiga, mareo y neuropatía.

En 1772 pacientes con NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1 tratados con crizotinib, todos los eventos adversos por cualquier causa asociados con interrupciones o reducciones en la dosis se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos por cualquier causa asociados con la interrupción permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) pacientes.

Las reacciones adversas al medicamento enumeradas en la tabla a continuación se presentan por categorías de clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, definidas utilizando las siguientes convenciones: muy común (mayor o igual a 1/10); común (mayor o igual a 1/100 hasta menos de 1/10); poco común (mayor o igual a 1/1.000 a menos de 1/100) o raras (mayor o igual a 1/10.000 a menos de 1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento según SOC y Categorías de Frecuencia CIOMS Enumeradas en Orden Decreciente de Gravedad Médica dentro de cada Categoría de Frecuencia y SOC (Solamente para Pacientes con NSCLC Positivo para ALK; n=1669).*

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^b		
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^c Mareos ^d Disgeusia		
Trastornos visuales	Trastorno de la visión ^e		
Trastornos cardíacos	Bradicardia ^f	Electrocardiograma con prolongación de QT Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Enfermedad pulmonar intersticial ^g	
Trastornos gastrointestinales	Vómito Diarrea Náuseas Estreñimiento	Esofagitis ^h Dispepsia	
Trastornos Hepatobiliares	Transaminasas elevadas ⁱ	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones		
Trastornos renales y urinarios		Quiste renal ^j Aumento de creatinina en sangre ^k	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema Fatiga		
Pruebas complementarias		Disminución de testosterona en sangre ^m	

* Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos se basaron en 1669 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 30 de Noviembre de 2013, con la excepción del aumento de la creatinina en sangre, para la que el porcentaje se basa en 1686 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 15 de Julio de 2014.

- Los términos de eventos que representan el mismo concepto o afección médicos se agruparon e informaron en conjunto como una reacción adversa única en la tabla anterior. Los términos que sí se informaron en los estudios hasta la fecha de valor de corte de los datos y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, como se enumeran a continuación.
- a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos).
 - b. Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
 - c. Neuropatía (ardor, disestesia, formicación, alteración de la marcha, hiperestesia, hipostesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio perineo, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor en la piel).
 - d. Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, vértigo postural, presíncope).
 - e. Trastorno de la visión (diplopía, visión de halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, destellos visuales, defecto del campo visual, deterioro visual, flotadores vítreos).
 - f. Bradicardia (bradicardia, disminución de la frecuencia cardíaca, bradicardia sinusal).
 - g. Enfermedad pulmonar intersticial (síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
 - h. Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).
 - i. Elevación de transaminasas (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, aumento de las transaminasas).
 - j. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia por quiste renal, infección por quiste renal).
 - k. Aumento de la creatinina en la sangre (aumento de la creatinina en la sangre, disminución de la depuración renal de creatinina).
 - l. Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
 - m. Testosterona en sangre disminuida (Testosterona en sangre disminuida, Hipogonadismo, Hipogonadismo secundario).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Efectos sobre la Visión.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK, los trastornos de la visión, por cualquier causa más comúnmente experimentados fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa y cuerpos flotantes en el humor vítreo en 1084 (63%) de 1772 pacientes tratados con crizotinib. El 95% de estos 1084 pacientes presentaron eventos que fueron de severidad leve. La evaluación oftalmológica debe considerarse si persisten los trastornos de la visión o empeoran su severidad. Siete (0,4%) pacientes interrumpieron temporariamente el tratamiento y 2 (0,1%) pacientes tuvieron una reducción de la dosis asociada a un trastorno visual. No se produjeron interrupciones permanentes asociadas al trastorno visual en ninguno de los 1772 pacientes tratados con crizotinib.

Según el Cuestionario de Evaluación de Síntomas Visuales (VSAQ-ALK), los pacientes tratados con crizotinib en los Estudios 1007 y 1014 informaron una mayor incidencia de alteraciones visuales en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia. La aparición del trastorno visual por lo general se dio durante la primera semana de administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en los grupos con crizotinib, en los estudios 1007 y 1014 (>50%), informaron alteraciones visuales, que se produjeron



con una frecuencia de 4 a 7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto y tuvieron un efecto leve o nulo (puntajes de 0 a 3 de un puntaje máximo de 10) sobre las actividades diarias, como se observa según el cuestionario VSAQ-ALK.

Efectos Gastrointestinales.

Los eventos gastrointestinales por cualquier causa más comúnmente reportados fueron náuseas (57%), diarrea (54%), vómito (51%) y estreñimiento (43%). El tiempo promedio de aparición de náusea y vómito fue de 3 días. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados en severidad y se redujo su frecuencia después de 3 semanas de tratamiento. El tratamiento sintomático debe incluir el uso de medicamentos antieméticos. En estudios clínicos, la medicación antiemética más comúnmente utilizada fue ondansetron y proclorperazina. El tiempo mediano de inicio de la diarrea y la constipación fue de 13 y 17 días respectivamente. El tratamiento sintomático para la diarrea y el estreñimiento debe incluir el uso de medicación anti diarreica y laxante estándar, respectivamente.

Efectos Sobre el Sistema Nervioso.

La neuropatía, por cualquier causa, como se define en la Tabla 3, se presentó en 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib, y principalmente tuvo una severidad de Grado 1 o 2. También se informaron, con mucha frecuencia, mareos y disgeusia y principalmente tuvieron una severidad de Grado 1.

Bradicardia.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se presentó bradicardia, por cualquier causa en 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de los eventos tuvieron una severidad leve. Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales después del periodo inicial presentó pulsaciones <50 lpm. El uso de medicación concomitante asociada con bradicardia debe evaluarse cuidadosamente. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben manejarse según lo que se recomienda en las secciones de Modificación de la dosis y Advertencias y precauciones.

Quiste renal.

Cincuenta y dos (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib presentaron quistes renales complejos por cualquier causa. No hubo reportes de análisis de orina anormales clínicamente relevantes ni de insuficiencia renal en estos casos, aunque se observó invasión quística local más allá del riñón en algunos pacientes. Debe considerarse un control periódico con imágenes y análisis de orina en pacientes que desarrollan quistes renales.

Anomalías del Laboratorio/Pruebas.

Anomalías Hematológicas de Laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a disminuciones Grado 3 o 4 en leucocitos y neutrófilos en 64 (4%) y 226 (13%) pacientes, respectivamente. Los recuentos sanguíneos completos incluidos los recuentos diferenciales de glóbulos blancos deben monitorearse como clínicamente sea indicado, con pruebas repetidas con mayor frecuencia si se observan anomalías de Grado 3 o 4 o si se presenta fiebre o infección. Para pacientes que desarrollan anomalías hematológicas de laboratorio, ver Sección Modificación de la Dosis.

Anormalidades hepáticas de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a aumentos de ALT, AST, y fosfatasa alcalina

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Grado 3 o 4 en 187 (11%), 95 (6%) y 33 (2%) pacientes, respectivamente. Debe controlarse a los pacientes para hepatotoxicidad y manejarse según lo que se recomienda en la sección de Advertencias y precauciones (ver Sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Anormalidades en pruebas renales de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuyó de una mediana inicial de 96,42 mL/min/1,73 m² (n=1681) a una mediana de 80,23 mL/min/1,73 m² a las 2 semanas de tratamiento (n=1499). La mediana de TFGe pareció ser relativamente estable desde las 12 semanas de tratamiento (78,06 mL/min/1,73 m², n=1338) hasta las 104 semanas de tratamiento (75,45 mL/min/1,73 m², n=315) y aumentó a 83,02 mL/min/1,73 m² a los 28 días después de la última dosis de crizotinib (n=123). Se observaron cambios a TFGe de Grado 4 (15 a <30 mL/min/1,73 m²) o a TFGe de Grado 5 (<15 mL/min/1,73 m²) en 3% y <1% de pacientes, respectivamente.

Nuevas interacciones:

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Crizotinib es un sustrato de CYP3A4/5 y también un inhibidor moderado de CYP3A. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos demostraron que crizotinib es un inhibidor tiempo - dependiente de la CYP3A.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inhibidores fuertes de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Se debe evitar la utilización concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A incluidos, pero no limitados a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. El pomelo, o el jugo de pomelo, pueden también aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Deberá evitarse la utilización concurrente de inductores fuertes de CYP3A, incluidos, pero no limitados a: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por crizotinib.

Crizotinib se ha identificado como un inhibidor de CYP3A tanto in vitro como in vivo. Por lo tanto, se debe tener precaución durante la administración de crizotinib en combinación con medicamentos que son predominantemente metabolizados por CYP3A, en especial los sustratos de CYP3A que tienen índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, fentanilo, quinidina, sirolimus y tacrolimus.

Debe evitarse la coadministración de crizotinib con sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos y que estén asociados con arritmias potencialmente mortales, incluidas entre otros, dihidroergotamina, ergotamina y pimoza.

Medicamentos que prolonguen el intervalo QT

El uso concomitante de crizotinib con medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir Torsades de pointes (por ejemplo, agentes de clase IA [quinidina, disopiramida] o clase III [por ejemplo, amiodarona, sotalol,

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dofetilida, ibutilida], metadona, cisaprida, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.) deberá realizarse de forma cuidadosa. En el caso de combinaciones de este tipo de medicamentos se debe realizar una monitorización del intervalo QT. Se ha notificado bradicardia durante los estudios clínicos; por tanto, debido al riesgo de una bradicardia excesiva, crizotinib debe utilizarse con precaución si se administra en combinación con otros productos bradicárdicos (por ejemplo, bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, betabloqueantes, clonidina, guanfacina, digoxina, mefloquina, anticolinesterasas, pilocarpina).

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.

3.4.1.10. RITALINA 10 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 227970
Radicado : 20201051481
Fecha : 04/03/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Clorhidrato de metilfenidato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento del síndrome de déficit de atención e hiperactividad y narcolepsia para las tabletas de metilfenidato convencionales y las formas farmacéuticas tabletas SR. Para las tabletas L.A. Solamente se aceptan la indicación de síndrome de déficit de atención e hiperactividad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al metilfenidato o a cualquiera de los excipientes.

Ansiedad (angustia), tensión.

Agitación.

Hipertiroidismo.

Trastornos cardiovasculares preexistentes, como hipertensión grave, angina de pecho, arteriopatía oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, miocardiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos).

Durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (imao) y como mínimo dos semanas después de la retirada de dichos fármacos, debido al riesgo de crisis hipertensivas.

Glaucoma.

Feocromocitoma.

Diagnóstico o antecedentes familiares del síndrome de Gilles de la Tourette.

Nuevas advertencias y precauciones:

Generales

El tratamiento con ritalina no está indicado en todos los casos de TDAH y solo se tomará en consideración tras una detallada anamnesis y evaluación. La decisión de prescribir

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ritalina dependerá de una estimación de la intensidad de los síntomas y, en los pacientes pediátricos, de su conveniencia con respecto a la edad del niño, y no únicamente de la presencia de uno o más signos de trastorno conductual. El tratamiento con ritalina no suele estar indicado cuando dichos síntomas se vinculan con reacciones de estrés agudo.

Cardiovasculares

Anomalías cardíacas estructurales u otros trastornos cardíacos graves preexistentes: Se han notificado casos de muerte súbita en asociación con el uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis usuales en pacientes con anomalías cardíacas estructurales u otros trastornos cardíacos graves. No se ha confirmado que exista una relación causal con los productos estimulantes dado que algunas de estas anomalías y trastornos entrañan de por sí una elevación del riesgo de muerte súbita. Por lo general, no deben utilizarse productos estimulantes, como ritalina, en pacientes con anomalías cardíacas estructurales o con otros trastornos cardíacos graves que puedan aumentar el riesgo de muerte súbita a causa de los efectos simpaticomiméticos del estimulante en cuestión. Antes de comenzar el tratamiento con ritalina, hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares preexistentes o tiene antecedentes familiares de arritmia ventricular y muerte súbita.

Enfermedades cardiovasculares: ritalina está contraindicada en pacientes con hipertensión grave. Ritalina aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica y diastólica. Por lo tanto, se recomienda cautela a la hora de tratar pacientes afectados de enfermedades preexistentes que puedan verse agravadas por aumentos de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca, como pueden ser los pacientes hipertensos. Ritalina está contraindicada en pacientes con trastornos cardiovasculares graves.

Se debe controlar la tensión arterial de todos los pacientes que toman ritalina a intervalos adecuados, especialmente en los pacientes hipertensos. Los pacientes que presenten síntomas indicativos de cardiopatía durante el tratamiento con ritalina deben ser objeto de una evaluación cardíaca inmediata.

Uso inapropiado y eventos cardiovasculares: la utilización inapropiada de estimulantes del sistema nervioso central, como ritalina, puede entrañar muerte súbita y otros eventos adversos cardiovasculares graves.

Cerebrovasculares: enfermedades cerebrovasculares: no deben recibir ritalina los pacientes con anomalías preexistentes del sistema nervioso central (SNC), p. Ej., aneurisma cerebral u otras anomalías vasculares, como vasculitis o accidente cerebrovascular anterior. Los pacientes con factores de riesgo adicionales (antecedentes de enfermedad cardiovascular, comedicación hipertensora) deben ser evaluados periódicamente para detectar posibles signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos que hayan surgido después de iniciar el tratamiento con ritalina.

Psiquiátricas: la comorbilidad de trastornos psiquiátricos en el TDAH es frecuente y ha de tenerse en cuenta cuando se prescriban productos estimulantes. Antes de comenzar el tratamiento con ritalina, hay que evaluar si el paciente padece trastornos psiquiátricos preexistentes o tiene antecedentes familiares de tales trastornos.

El tratamiento del TDAH con productos estimulantes, como ritalina, no debe iniciarse en pacientes con psicosis, manías o ideas y conductas suicidas de carácter agudo. Dichos trastornos agudos deben tratarse y controlarse antes de considerar el tratamiento del TDAH.

Puede producir exacerbación de trastornos psiquiátricos subyacentes.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ante la aparición de síntomas psiquiátricos o el agravamiento de los síntomas psiquiátricos preexistentes, no se administrará ritalina al paciente, a menos que los beneficios justifiquen el riesgo.

Síntomas psicóticos: se han comunicado síntomas psicóticos, como alucinaciones visuales y táctiles o manía, en pacientes a quienes se había administrado la dosis habitual de un producto estimulante, como ritalina. En tales circunstancias, los médicos deben considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Conducta agresiva: durante terapias con estimulantes, como ritalina, se han comunicado signos de conducta agresiva o de agravamiento de la conducta agresiva inicial. No obstante, en los pacientes con tdah puede aparecer agresividad como parte de su proceso patológico. Por lo tanto, es difícil determinar si existe una relación causal con el tratamiento. Los médicos deben evaluar la necesidad de modificar el tratamiento en los pacientes que experimenten tales cambios de conducta, teniendo en cuenta que quizás sea adecuado disminuir o aumentar la dosis. Se puede considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Tendencia al suicidio: puede producir ideación o comportamiento suicida. El médico debe evaluar de inmediato a los pacientes que manifiesten ideas y conductas suicidas durante el tratamiento del tdah, iniciar el tratamiento adecuado de la afección psiquiátrica subyacente y considerar la posibilidad de cambiar el tratamiento del TDAH.

Tics: ritalina se asocia a la aparición o el agravamiento de los tics motores y verbales. También se han notificado casos de empeoramiento del síndrome de Gilles de la Tourette. Antes de usar metilfenidato para el tratamiento del TDAH, se evaluarán los antecedentes familiares y se realizará una evaluación clínica de los tics y del síndrome de Gilles de la Tourette en el paciente. Ritalina está contraindicada en caso de diagnóstico o de antecedentes familiares de dicho síndrome. Durante el tratamiento con ritalina es necesario supervisar periódicamente la aparición de tics o su agravamiento.

Síndrome serotoninérgico: se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se administra metilfenidato con otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA).

No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico. Entre los síntomas del síndrome serotoninérgico se incluyen alteraciones del estado mental (p. Ej., agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad del sistema autónomo (p. Ej., taquicardia, tensión arterial variable, mareos, diaforesis, crisis vasomotoras, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p. Ej., náuseas, vómitos, diarrea). Es importante reconocer con rapidez estos síntomas con el fin de suspender definitivamente el tratamiento con metilfenidato y fármacos serotoninérgicos e instaurar el tratamiento adecuado.

Priapismo: se han notificado casos de erecciones prolongadas y dolorosas (que en ocasiones requirieron intervención quirúrgica) con productos que contienen metilfenidato tanto en pacientes adultos como pediátricos. Por lo general, el priapismo aparece después de algún tiempo en tratamiento con el fármaco, con frecuencia tras un aumento de la dosis. También se han notificado casos de priapismo durante períodos de retirada del medicamento (descanso farmacológico o tras la interrupción definitiva). Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir inmediatamente al médico.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Retraso del crecimiento: se han notificado disminuciones moderadas del aumento de peso y un leve retraso del crecimiento con el uso prolongado de estimulantes, como ritalina, en niños. Durante el tratamiento con ritalina, debe supervisarse el crecimiento siempre que sea clínicamente necesario y, en los pacientes que no crezcan o no aumenten de peso o no pesen lo suficiente podría ser necesario interrumpir el tratamiento.

Crisis epilépticas: ritalina debe usarse con precaución en los pacientes epilépticos, pues la práctica clínica indica que puede aumentar la frecuencia de crisis convulsivas en un número reducido de tales pacientes. En caso de aumento de las crisis convulsivas, se debe interrumpir la administración de ritalina.

Uso abusivo y dependencia del fármaco: el uso abusivo crónico de ritalina puede conducir a una marcada tolerancia y dependencia psíquica con grados variables de trastorno conductual.

Tal vez se produzcan episodios psicóticos manifiestos, especialmente con el uso parenteral abusivo. Los datos clínicos indican que los niños tratados con ritalina no son más propensos a la drogadicción durante la adolescencia o la edad adulta.

Hay que tener cautela en los pacientes emocionalmente inestables, como los que tienen antecedentes de drogodependencia o de alcoholismo, pues esos pacientes pueden aumentar la dosis por su cuenta.

Retirada del tratamiento: se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, pues ello puede poner en evidencia depresiones, así como los efectos de la hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar un seguimiento a largo plazo.

Efectos hemáticos: no se conoce por completo la seguridad ni la eficacia de ritalina a largo plazo. Así pues, los pacientes que necesiten un tratamiento prolongado deben ser supervisados con cuidado, y es preciso obtener hemogramas completos, fórmulas leucocíticas y recuentos de trombocitos de forma periódica. En caso de trastornos hemáticos, se debe considerar la posibilidad de recurrir a una intervención médica adecuada.

Pacientes pediátricos menores de 6 años: ritalina no debe usarse en los menores de 6 años, pues todavía no se ha confirmado su seguridad o eficacia en esa franja etaria.

Conducción y uso de máquinas: ritalina puede causar mareos, somnolencia, visión borrosa, alucinaciones y otros efectos secundarios en el SNC. Los pacientes que sientan esos efectos deben abstenerse de conducir vehículos, de manejar máquinas y de emprender cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

Ansiedad, agitación o tensión: el metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se deben hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.

Formas de trastorno bipolar: se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el trastorno bipolar tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Es fundamental un monitoreo continuo

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y exhaustivo en estos pacientes. Se deben monitorear estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y desúes, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Rabdomiólisis: riesgo de rabdomiólisis. Si presenta síntomas como: orina de color oscuro, disminución de la producción de orina, debilidad generalizada, rigidez o dolor muscular, sensibilidad muscular, fatiga, dolor articular o convulsiones debe consultar inmediatamente con su médico y suspender el medicamento.

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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir versión NPI 2019-PSB/GLC-1089-s del 20 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201051481
- Declaración sucinta versión NSS 2019-PSB/GLC-1089-s v3.2 del 20 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201051481

Nuevas indicaciones:

-Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH, DSM-IV)

Ritalina está indicada para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años.

El TDAH se conocía anteriormente como «trastorno por déficit de la atención» o «disfunción cerebral mínima». Otros términos utilizados para describir este síndrome conductual son: trastorno hiperactivo, lesión cerebral mínima, disfunción cerebral mínima, disfunción cerebral leve y síndrome psicoorgánico. Ritalina está indicada como parte de un programa integral de tratamiento que suele incluir medidas psicológicas, pedagógicas y sociales y tiene por finalidad estabilizar a los pacientes que padecen un síndrome conductual caracterizado por distracción moderada o intensa, capacidad de concentración limitada, hiperactividad, inestabilidad emocional e impulsividad. El diagnóstico debe basarse en los criterios del DSM-IV o en las directrices de la CIE-10. Pueden observarse o no signos neurológicos (leves) no localizados, problemas de aprendizaje y alteraciones del EEG, y puede estar o no justificado un diagnóstico de disfunción del sistema nervioso central.

Consideraciones especiales para el diagnóstico del TDAH

No se conoce la causa específica de este síndrome, ni existe una única prueba diagnóstica. Para diagnosticarlo correctamente es necesario realizar una investigación médica, neuropsicológica, pedagógica y social. Las características que se observan con mayor frecuencia son: antecedentes de capacidad de concentración limitada, distracción, inestabilidad emocional, impulsividad e hiperactividad entre moderada e intensa, signos neurológicos leves y alteraciones del EEG. El aprendizaje puede o no verse afectado. El diagnóstico debe basarse en la anamnesis y evaluación completa del niño y no solo en la presencia de una o más de estas características. No todos los niños con este síndrome necesitan tratamiento farmacológico. Los estimulantes no están indicados en los niños con síntomas inducidos por factores externos (en particular los malos tratos) o con trastornos psiquiátricos primarios, incluidas las psicosis. Es fundamental tratar estos casos en un ámbito educativo adecuado, siendo por lo general necesaria la intervención psicosocial. Cuando estas medidas resulten insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe basarse en una evaluación metódica de la gravedad de los síntomas que presenta el niño.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Narcolepsia

Los síntomas son: somnolencia diurna, episodios de sueño inoportunos y pérdida súbita del tono de los músculos de contracción voluntaria.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

La dosis de Ritalina debe individualizarse en función de la respuesta y las necesidades clínicas del paciente.

En el tratamiento del TDAH hay que procurar que la administración coincida con los períodos de mayor estrés escolar, conductual o social.

El tratamiento con Ritalina se iniciará con una dosis baja, que se incrementará cada semana.

No se recomienda la administración de dosis diarias mayores de 60 mg.

Si los síntomas no mejoran con el aumento gradual de la dosis a lo largo de un mes, debe interrumpirse la administración del medicamento.

Si los síntomas empeoran o sobrevienen otras reacciones adversas, se debe reducir la dosis o, si fuera preciso, interrumpir la administración del medicamento.

Si el fármaco deja de surtir efecto demasiado pronto al anochecer, el trastorno conductual y la incapacidad para dormirse pueden volver a manifestarse. Ello puede remediarse administrando una pequeña dosis de Ritalina al anochecer.

Cribado preterapéutico

Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares y psiquiátricos preexistentes o tiene antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, arritmia ventricular y muerte súbita. El peso y la altura también se deben medir antes del tratamiento y documentarlos en una curva de crecimiento.

Evaluación periódica del tratamiento en pacientes con TDAH

No es necesario prolongar indefinidamente el tratamiento farmacológico. El médico debe reconsiderarlo periódicamente y probar períodos sin medicación para determinar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. La mejoría puede persistir tras la suspensión temporal o definitiva del medicamento.

Cuando Ritalina se usa en niños con TDAH, por lo general el tratamiento puede retirarse durante la pubertad o después de esta.

TDAH

Niños y adolescentes (a partir de 6 años de edad)

Comprimidos: La dosis inicial es de 5 mg administrados una o dos veces al día (p. ej., con el desayuno y la comida del mediodía) y se aumenta a razón de 5 a 10 mg por semana. La dosis diaria total debe repartirse en varias tomas.

No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 60 mg.

Narcolepsia

Las únicas formulaciones autorizadas para el tratamiento de la narcolepsia en adultos son Ritalina.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comprimidos: La dosis diaria media es de 20 a 30 mg y se administra repartida en 2 o 3 tomas.

Algunos pacientes pueden requerir entre 40 y 60 mg diarios, mientras que en otros pueden ser suficientes de 10 a 15 mg al día. Los pacientes que no pueden dormir si toman el medicamento al finalizar el día deben tomar la última dosis antes de las 6 de la tarde.

No debe sobrepasarse la dosis diaria máxima de 60 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes mayores de 60 años.

Modo de administración

Recomendaciones generales

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

El tratamiento con Ritalina no está indicado en todos los casos de TDAH y solo se tomará en consideración tras una detallada anamnesis y evaluación. La decisión de prescribir Ritalina dependerá de una estimación de la intensidad de los síntomas y de su conveniencia con respecto a la edad del niño, y no únicamente de la presencia de uno o más signos de trastorno conductual. El tratamiento con Ritalina no suele estar indicado cuando dichos síntomas se vinculan con reacciones de estrés agudo.

Cardiovasculares

Anomalías cardíacas estructurales u otros trastornos cardíacos graves preexistentes:

Se han notificado casos de muerte súbita en asociación con el uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis usuales en niños con anomalías cardíacas estructurales u otros trastornos cardíacos graves. No se ha confirmado que exista una relación causal con los productos estimulantes dado que algunas de estas anomalías y trastornos entrañan de por sí una elevación del riesgo de muerte súbita. Por lo general, no deben utilizarse productos estimulantes, como Ritalina, en pacientes con anomalías cardíacas estructurales o con otros trastornos cardíacos graves que puedan aumentar el riesgo de muerte súbita a causa de los efectos simpaticomiméticos del estimulante en cuestión. Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina, hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares preexistentes o tiene antecedentes familiares de arritmia ventricular y muerte súbita.

Enfermedades cardiovasculares: Ritalina está contraindicada en pacientes con hipertensión severa. Ritalina aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica y diastólica. Por lo tanto, se recomienda cautela a la hora de tratar pacientes afectados de enfermedades preexistentes que puedan verse agravadas por aumentos de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca, como pueden ser los pacientes hipertensos. Ritalina está contraindicada en pacientes con trastornos cardiovasculares graves.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe controlar la tensión arterial de todos los pacientes que toman Ritalina a intervalos adecuados, especialmente en los pacientes hipertensos. Los pacientes que presenten síntomas indicativos de cardiopatía durante el tratamiento con Ritalina deben ser objeto de una evaluación cardíaca inmediata.

Uso inapropiado y eventos cardiovasculares:

La utilización inapropiada de estimulantes del sistema nervioso central, como Ritalina, puede entrañar muerte súbita y otros eventos adversos cardiovasculares graves.

Cerebrovasculares

Enfermedades cerebrovasculares

No deben recibir Ritalina los pacientes con anomalías preexistentes del sistema nervioso central (SNC), p. ej., aneurisma cerebral u otras anomalías vasculares, como vasculitis o accidente cerebrovascular anterior. Los pacientes con factores de riesgo adicionales (antecedentes de enfermedad cardiovascular, comedicación hipertensora) deben ser evaluados periódicamente para detectar posibles signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos que hayan surgido después de iniciar el tratamiento con Ritalina.

Psiquiátricas

La comorbilidad de trastornos psiquiátricos en el TDAH es frecuente y ha de tenerse en cuenta cuando se prescriban productos estimulantes. Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina, hay que evaluar si el paciente padece trastornos psiquiátricos preexistentes o tiene antecedentes familiares de tales trastornos.

El tratamiento del TDAH con productos estimulantes, como Ritalina, no debe iniciarse en pacientes con psicosis, manías o ideas y conductas suicidas de carácter agudo. Dichos trastornos agudos deben tratarse y controlarse antes de considerar el tratamiento del TDAH.

Ante la aparición de síntomas psiquiátricos o el agravamiento de los síntomas psiquiátricos preexistentes, no se administrará Ritalina al paciente, a menos que los beneficios justifiquen el riesgo.

Síntomas psicóticos

Se han comunicado síntomas psicóticos, como alucinaciones visuales y táctiles o manía, en pacientes a quienes se había administrado la dosis habitual de un producto estimulante, como Ritalina. En tales circunstancias, los médicos deben considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Conducta agresiva

Durante terapias con estimulantes, como Ritalina, se han comunicado signos de conducta agresiva o de agravamiento de la conducta agresiva inicial. Los médicos deben evaluar la necesidad de modificar el tratamiento en los pacientes que experimenten tales cambios de conducta, teniendo en cuenta que quizás sea adecuado disminuir o aumentar la dosis. Se puede considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Tendencia al suicidio

Se debe alertar a los pacientes y a sus cuidadores sobre la necesidad de vigilar el agravamiento clínico, las conductas o ideas suicidas o los cambios inusuales de comportamiento y de acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen. El médico debe iniciar el tratamiento adecuado para cualquier enfermedad psiquiátrica subyacente y considerar una posible interrupción definitiva o modificación del tratamiento del TDAH.



Tics

Ritalina se asocia a la aparición o el agravamiento de los tics motores y verbales. También se han notificado casos de empeoramiento del síndrome de Gilles de la Tourette. Antes de usar metilfenidato para el tratamiento del TDAH, se evaluarán los antecedentes familiares y se realizará una evaluación clínica de los tics y del síndrome de Gilles de la Tourette en el niño. Ritalina está contraindicada en caso de diagnóstico o de antecedentes familiares de dicho síndrome. Durante el tratamiento con Ritalina es necesario supervisar periódicamente la aparición de tics o su agravamiento.

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la administración de metilfenidato con otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA). No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico. Entre los síntomas del síndrome serotoninérgico se incluyen alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad del sistema autónomo (p. ej., taquicardia, tensión arterial variable, mareos, diaforesis, crisis vasomotoras, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Es importante reconocer con rapidez estos síntomas con el fin de suspender definitivamente el tratamiento con metilfenidato y fármacos serotoninérgicos e instaurar el tratamiento adecuado.

Priapismo

Se han notificado casos de erecciones prolongadas y dolorosas (que en ocasiones requirieron intervención quirúrgica) con productos que contienen metilfenidato tanto en pacientes adultos como pediátricos. Por lo general, el priapismo aparece después de algún tiempo en tratamiento con el fármaco, con frecuencia tras un aumento de la dosis. También se han notificado casos de priapismo durante períodos de retirada del medicamento (descanso farmacológico o tras la interrupción definitiva). Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir inmediatamente al médico.

Retraso del crecimiento

Se han notificado disminuciones moderadas del aumento de peso y un leve retraso del crecimiento con el uso prolongado de estimulantes, como Ritalina, en niños. Durante el tratamiento con Ritalina, debe supervisarse el crecimiento siempre que sea clínicamente necesario y, en los pacientes que no crezcan o no aumenten de peso o no pesen lo suficiente, podría ser necesario interrumpir el tratamiento.

Crisis epilépticas

Ritalina debe usarse con precaución en los pacientes epilépticos, pues la práctica clínica indica que puede aumentar la frecuencia de crisis convulsivas en un número reducido de tales pacientes. En caso de aumento de las crisis convulsivas, se debe interrumpir la administración de Ritalina.

Uso abusivo y dependencia del fármaco

El uso abusivo crónico de Ritalina puede conducir a una marcada tolerancia y dependencia psíquica con grados variables de trastorno conductual. Tal vez se produzcan episodios psicóticos manifiestos, especialmente con el uso parenteral abusivo. Los datos clínicos indican que los niños tratados con Ritalina no son más propensos a la drogadicción durante la adolescencia o la edad adulta.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay que tener cautela en los pacientes emocionalmente inestables, como los que tienen antecedentes de drogodependencia o de alcoholismo, pues esos pacientes pueden aumentar la dosis por su cuenta.

Retirada del tratamiento

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, pues ello puede poner en evidencia depresiones, así como los efectos de la hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar un seguimiento a largo plazo.

Efectos hematológicos

No se conoce por completo la seguridad ni la eficacia de Ritalina a largo plazo. Así pues, los pacientes que necesiten un tratamiento prolongado deben ser supervisados con cuidado, y es preciso obtener hemogramas completos, fórmulas leucocíticas y recuentos de trombocitos de forma periódica. En caso de trastornos hematológicos, se debe considerar la posibilidad de recurrir a una intervención médica adecuada.

Pacientes pediátricos menores de 6 años

Ritalina no debe usarse en los menores de 6 años, pues todavía no se ha confirmado su seguridad o eficacia en esa franja etaria.

Conducción y uso de máquinas

Ritalina puede causar mareos, somnolencia, visión borrosa, alucinaciones y otros efectos secundarios en el SNC. Los pacientes que sientan esos efectos deben abstenerse de conducir vehículos, de manejar máquinas y de emprender cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

Ansiedad, agitación o tensión

El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión preexistentes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se deben hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.

Formas de trastorno bipolar

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Es fundamental un monitoreo continuo y exhaustivo en estos pacientes. Se deben monitorear estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Rabdomiólisis

Riesgo de rabdomiólisis. Si presenta síntomas como: orina de color oscuro, disminución de la producción de orina, debilidad generalizada, rigidez o dolor muscular, sensibilidad muscular, fatiga, dolor articular o convulsiones debe consultar inmediatamente con su médico y suspender el medicamento.

Nuevas Reacciones Adversas:

Al comienzo del tratamiento con Ritalina es muy frecuente observar nerviosismo e insomnio; estas reacciones adversas se pueden contrarrestar mediante la reducción de la dosis o la omisión de la dosis vespertina o nocturna.

También es muy frecuente la pérdida de apetito, que suele ser pasajera. Los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos son frecuentes o muy frecuentes: suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse con el consumo simultáneo de alimentos.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 2 Reacciones adversas registradas con el uso de Ritalina en los estudios clínicos o a través de comunicaciones espontáneas y casos publicados

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente:	Nasofaringitis*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raras:	Reacciones de hipersensibilidad, como angioedema y anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Apetito disminuido**
Rara:	Disminución moderada de la ganancia de peso en los niños que utilizan el medicamento por largos períodos
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Nerviosismo, insomnio
Frecuentes:	Ansiedad*, inquietud*, trastorno del sueño*, agitación*, depresión, agresividad, bruxismo*
Muy raras:	Hiperactividad, psicosis (algunas veces con alucinaciones visuales y táctiles), estado de ánimo depresivo transitorio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Discinesia, temblor*, cefalea, adormecimiento, mareo
Muy raras:	Convulsiones, movimientos coreoatetoides, tics o exacerbación de tics existentes y síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos cerebrovasculares como vasculitis, hemorragias cerebrales y accidentes cerebrovasculares
Trastornos oculares	
Raras:	Alteración de la acomodación ocular, visión borrosa
Trastornos cardíacos	

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones, arritmias, alteraciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (generalmente aumentos)
Rara:	Angina de pecho
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Tos*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas**, boca seca**
Frecuentes:	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia*, dolor dental*
Trastornos hepato biliares	
Muy rara:	Función hepática anormal, que puede ir desde un aumento de transaminasas hasta el coma hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción, prurito, urticaria, fiebre, pérdida del cabello, hiperhidrosis*
Muy raras:	Púrpura trombocitopénica, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuente:	Artralgia
Infrecuente:	Trismus*
Muy rara:	Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Sensación de inquietud*
Rara:	Leve retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños
Exploraciones complementarias	
Frecuente:	Peso disminuido*
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Fenómeno de Raynaud**, frialdad periférica**

* Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes adultos con TDAH.

** La frecuencia notificada de reacciones adversas se basa en la frecuencia que se observó en los estudios clínicos del TDAH en adultos, que fue mayor que la cifra registrada anteriormente en niños.

Se han recibido informes muy esporádicos de un síndrome maligno por neurolépticos escasamente documentado. La mayoría de estos informes indican que los pacientes también recibían otros medicamentos. Se desconoce el papel que Ritalina haya podido desempeñar en esos casos.

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

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Ritalina e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma

fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida». Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Reacciones adversas a partir de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Priapismo
Trastornos psiquiátricos
Disfemia, ideación suicida o intento de suicidio (incluido el suicidio consumado)
Trastornos renales y urinarios
Enuresis

Otras reacciones adversas notificadas con otros productos que contienen metilfenidato

A continuación, se indican las reacciones adversas que, aunque no han sido notificadas con Ritalina (véase la Tabla 2), sí lo han sido con otros productos que contienen metilfenidato tanto en los estudios clínicos como a través de comunicaciones espontáneas recibidas desde la comercialización.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación auricular.

Trastornos psiquiátricos: Irritabilidad, labilidad afectiva, comportamiento o pensamiento anormal, ira, alteración del estado de ánimo, cambios del estado de ánimo, hipervigilancia, manía, desorientación, trastorno de la libido, apatía, conductas repetitivas, hiperconcentración, estado confusional, dependencia. Se han descrito casos de uso abusivo y dependencia, más frecuentes con las formulaciones de liberación inmediata.

Trastornos del sistema nervioso: Déficit neurológico isquémico reversible, migraña.

Trastornos oculares: Diplopía, midriasis, deterioro visual.

Trastornos cardíacos: Paro cardíaco, infarto de miocardio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Dolor faringolaríngeo, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, eritema, erupción fija medicamentosa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia, fasciculaciones musculares.

Trastornos renales y urinarios: Hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Dolor torácico, fatiga, muerte súbita de causa cardíaca.

Exploraciones complementarias: Soplo cardíaco.

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH, DSM-IV)

Ritalina está indicada para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años, cuando el tratamiento no farmacológico no es suficiente.

-Narcolepsia

De la misma manera, la Sala considera que el resto de la información que acompaña el texto de las indicaciones propuesto, no corresponde a la indicación y debe por tanto reubicarse en otra sección, que podría ser la correspondiente a información clínica.

3.4.1.11. ROBAXIN® GOLD

Expediente : 20024789
Radicado : 20201053995
Fecha : 06/03/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Ibuprofeno y 500mg de Metocarbamol

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Alivio del dolor y el espasmo muscular esquelético

Contraindicaciones: (Del Registro)

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo, ni cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia a menos que su médico lo indique. Reacciones alérgicas al ibuprofeno, al metocarbamol o a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico ó antiinflamatorios no esteroides (AINES), pacientes con asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, enfermedad renal conocida o sospechada, historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. Se contraindica en niños menores de 12 años. Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (CABG) advertencias y precauciones: suspender la administración y consultar al médico: si se presenta una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consultar al médico antes de usar si el paciente tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) u otro medicamento. La administración concomitante con ácido acetil salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Úsese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). Si los síntomas empeoran o persisten por más de 10 días consulte de nuevo a su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata. Interacciones: puede causar

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



somnolencia y por lo tanto durante su administración es recomendable suspender las actividades que requieren máxima atención. No tomar el medicamento si se ha ingerido bebidas alcohólicas. Si está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

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
- Documento Local de Producto (LLD), Robaxin® Gold, Versión 2.0 de Febrero 13 de 2020 allegado mediante radicado No. 20201053995

Nuevas indicaciones:

Alivio del dolor agudo asociado a espasmos músculo-esqueléticos.

Nueva dosificación / grupo etario:

Según criterio médico.

Posología recomendada: Adultos y niños mayores de 12 años (Superior a 40 Kg): 1 a 2 tabletas por dosis cada 4 a 6 horas. No exceder de 6 tabletas en 24 horas.

No usar en niños menores de 12 años.

Vía de administración: Oral.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, al metocarbamol, a los salicilatos, otros antiinflamatorios no esteroides o cualquier otro ingrediente en el producto. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Nuevas precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de administrar este medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y otros analgésicos o AINEs.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Administre con precaución a pacientes con trastornos de coagulación, falla renal, o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administre con precaución en mayores de 60 años, ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el uso en pacientes mayores de 65 años.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte a su médico si el dolor empeora o persiste durante más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste durante más de 3 días. Mantener fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con un consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día). Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) debido al mayor riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Frente al tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimiento gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlceras, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragias o perforaciones, y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes, un tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que requieren una dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se deben tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal, como anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (p.e. warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo de ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que pueden exacerbar esta patología.

En algunos casos, se ha observado retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno, por lo que deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, el uso a largo plazo de ibuprofeno tiene una incidencia en la necrosis papilar renal y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, pacientes que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pre-tratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis altas (2400 mg / día) y en tratamientos por períodos prolongados de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto, o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (es decir, <1200 mg/día) estén asociadas con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Se debe evaluar el riesgo/beneficio en caso de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controlada, así como en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y, muy raramente, necrólisis epidérmica tóxica asociada con el uso de AINE, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si sospecha alguna de estas reacciones, se debe suspender el tratamiento de inmediato y consultar.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea. Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Usar con precaución, ya que se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento con ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad de colágeno, y pacientes sin patología crónica.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico. Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo: primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

posible. Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramniosis, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxygenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

No se recomienda el uso de metocarbamol en una población anciana con delirio o con alto riesgo de delirio, ya que puede inducir o empeorar el delirio. No exceda la dosis recomendada.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg o más al día) y en el tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. Ej., ≤1200 mg diarios) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Nuevas reacciones adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados con la administración del producto y se encuentran listados de acuerdo con el componente y el órgano o sistema correspondiente.

Ibuprofeno

Tabla 1: Reacciones adversas del ibuprofeno

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Meningitis, meningitis aséptica.
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Anemia, tiempo de sangrado prolongado. Los casos de trastornos hematológicos observados corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.
Trastornos del Sistema inmune	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica. Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock; Muy raro: lupus eritematoso sistémico.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, inquietud; Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.
Trastornos del Sistema nervioso	Accidente cerebrovascular. Frecuentes: fatiga, somnolencia, dolor de cabeza, mareos; raro: parestesia; Muy raras: meningitis aséptica. En la mayoría de los casos que informaron meningitis aséptica con

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	ibuprofeno, los pacientes sufrían algún tipo de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades de colágeno) que eran un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en el cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.
Trastornos oculares	Discapacidad visual. Poco frecuentes: trastornos visuales, raros: ambliopía tóxica reversible.
Trastornos del oído o laberinto	Frecuente: vértigo; poco frecuentes: tinnitus; Raras: discapacidad auditiva.
Trastornos cardiovasculares	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión. Los pacientes con hipertensión o trastornos renales son propensos a la retención de líquidos. Se han notificado casos de edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con AINE. Los estudios sugieren que el ibuprofeno, en particular las dosis altas (2.400 mg diarios), puede estar asociado a un aumento leve en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, ataque cardíaco o accidente cerebrovascular isquémico). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (particularmente en los ancianos).
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Asma, broncoespasmo, disnea, sibilancias.
Trastornos gastrointestinales	Enfermedad de Crohn, colitis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, úlcera gastrointestinal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, melena, ulceración bucal, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal superior, vómitos. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa; raro: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación; Muy raros: pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Trastorno hepático Se han notificado casos de lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis ampollosa. Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantematosa aguda generalizada, angioedema, erupción maculopapular. Frecuente: erupción; poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica); muy raros: reacciones ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos durante la varicela.
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal, hematuria, proteinuria. Se han informado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.
Trastornos generales y del sitio de administración	Edema, edema facial, hinchazón, edema periférico. Las inflamaciones asociadas con la infección pueden empeorar en casos muy raros.
Investigaciones	El hematocrito disminuyó, disminución de hemoglobina.

Metocarbamol

Tabla 2: Reacciones adversas del metocarbamol

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Leucopenia
Trastornos del Sistema inmune	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
Trastornos del Sistema nervioso	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Trastornos oculares	Visión borrosa
Trastornos del oído o laberinto	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Nausea, vómito.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Angioedema, prurito, urticaria, erupción
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia

Nuevas interacciones:

Si está tomando aspirina, otros AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a un profesional de la salud antes de usar.

Consulte a un médico antes de usar si está tomando aspirina para un ataque cardíaco o un derrame cerebral, porque el ibuprofeno puede disminuir este beneficio de la aspirina.

El metocarbamol puede tener un efecto depresivo general sobre el sistema nervioso central (SNC). Se debe informar a los pacientes que toman metocarbamol sobre los efectos potenciadores de combinar este medicamento con alcohol y otros depresores del SNC.

El metocarbamol puede causar una interferencia de color y dar lugar a valores falsos positivos en ciertas pruebas de detección de ácido S-hidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido vanililmandélico (VMA).

En general, los aines deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: los aines pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico

Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los aines no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.



Otros aines: debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes aines puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Ácido acetilsalicílico: los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.

Metotrexato: puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metotrexato, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metotrexato en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Litio: deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Mifepristona: teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los aines. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un aine el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Digoxina: los aines pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Glucósidos cardíacos: los aines pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfipirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: los pacientes que toman aines y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Sulfonilureas: los aines podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos): los fármacos antiinflamatorios del tipo aine pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con aines e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los aines, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros aines, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Aminoglucósidos: los aines pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Extractos de hierbas: ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los aines.

Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción

Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.

Inhibidores del CYP2C9: la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del cyp2c9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).

Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

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**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Documento Local de Producto (LLD), Robaxin® Gold, Versión 2.0 de Febrero 13 de 2020 allegado mediante radicado No. 20201053995**

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Alivio del dolor agudo asociado a espasmos músculo-esqueléticos.

Nueva dosificación / grupo etario:

Según criterio médico.

Posología recomendada: Adultos y niños mayores de 12 años (Superior a 40 Kg): 1 a 2 tabletas por dosis cada 4 a 6 horas. No exceder de 6 tabletas en 24 horas.

No usar en niños menores de 12 años.

Vía de administración: Oral.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, al metocarbamol, a los salicilatos, otros antiinflamatorios no esteroideos o cualquier otro ingrediente en el producto. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Nuevas precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de administrar este medicamento si usted tiene: asma, enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Administre con precaución a pacientes con trastornos de coagulación, falla renal, o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administre con precaución en mayores de 60 años, ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el uso en pacientes mayores de 65 años.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte a su médico si el dolor empeora o persiste durante más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste durante más de 3 días. Mantener fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con un consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día). Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) debido al mayor riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Frente al tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimiento gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlceras, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragias o perforaciones, y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes, un tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que requieren una dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se deben tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal, como anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (p.e. warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo de ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que pueden exacerbar esta patología.

En algunos casos, se ha observado retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno, por lo que deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, el uso a largo plazo de ibuprofeno tiene una incidencia en la necrosis papilar renal y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, pacientes que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pre-tratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis altas (2400 mg / día) y en tratamientos por períodos prolongados de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto, o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (es decir, <1200 mg/día) estén asociadas con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evaluar el riesgo/ beneficio en caso de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controlada, así como en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y, muy raramente, necrólisis epidérmica tóxica asociada con el uso de AINE, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si sospecha alguna de estas reacciones, se debe suspender el tratamiento de inmediato y consultar.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea. Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Usar con precaución, ya que se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento con ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad de colágeno, y pacientes sin patología crónica.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico. Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo: primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramniosis, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se recomienda el uso de metocarbamol en una población anciana con delirio o con alto riesgo de delirio, ya que puede inducir o empeorar el delirio. No exceda la dosis recomendada.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg o más al día) y en el tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. Ej., ≤1200 mg diarios) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Nuevas reacciones adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados con la administración del producto y se encuentran listados de acuerdo con el componente y el órgano o sistema correspondiente.

Ibuprofeno

Tabla 1: Reacciones adversas del ibuprofeno

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Meningitis, meningitis aséptica.
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Anemia, tiempo de sangrado prolongado. Los casos de trastornos hematológicos observados corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica.
Trastornos del Sistema inmune	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica. Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock; Muy raro: lupus eritematoso sistémico.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, inquietud; Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.
Trastornos del Sistema nervioso	Accidente cerebrovascular. Frecuentes: fatiga, somnolencia, dolor de cabeza, mareos; raro: parestesia; Muy raras: meningitis aséptica. En la mayoría de los casos que informaron meningitis aséptica con ibuprofeno, los pacientes sufrían algún tipo de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades de colágeno) que eran un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en el cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.
Trastornos oculares	Discapacidad visual. Poco frecuentes: trastornos visuales, raros: ambliopía tóxica reversible.
Trastornos del oído o laberinto	Frecuente: vértigo; poco frecuentes: tinnitus; Raras: discapacidad auditiva.
Trastornos cardiovasculares	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión. Los pacientes con hipertensión o trastornos renales son propensos a la retención de líquidos. Se han notificado casos de edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con AINE. Los estudios sugieren que el ibuprofeno, en particular las dosis altas (2.400 mg diarios), puede estar asociado a un aumento leve en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, ataque cardíaco o accidente

	cerebrovascular isquémico). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (particularmente en los ancianos).
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Asma, broncoespasmo, disnea, sibilancias.
Trastornos gastrointestinales	Enfermedad de Crohn, colitis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, úlcera gastrointestinal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, melena, ulceración bucal, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal superior, vómitos. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa; raro: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación; Muy raros: pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Trastorno hepático Se han notificado casos de lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis ampollosa. Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantematosa aguda generalizada, angioedema, erupción maculopapular. Frecuente: erupción; poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica); muy raros: reacciones ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos durante la varicela.
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal, hematuria, proteinuria. Se han informado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.
Trastornos generales y del sitio de administración	Edema, edema facial, hinchazón, edema periférico. Las inflamaciones asociadas con la infección pueden empeorar en casos muy raros.
Investigaciones	El hematocrito disminuyó, disminución de hemoglobina.

Metocarbamol

Tabla 2: Reacciones adversas del metocarbamol

Sistema de Clasificación de órganos	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Leucopenia
Trastornos del Sistema inmune	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
Trastornos del Sistema nervioso	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Trastornos oculares	Visión borrosa
Trastornos del oído o laberinto	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Nausea, vómito.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Angioedema, prurito, urticaria, erupción

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Trastornos generales y del sitio de Pirexia
administración**

Nuevas interacciones:

Si está tomando aspirina, otros AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a un profesional de la salud antes de usar.

Consulte a un médico antes de usar si está tomando aspirina para un ataque cardíaco o un derrame cerebral, porque el ibuprofeno puede disminuir este beneficio de la aspirina.

El metocarbamol puede tener un efecto depresivo general sobre el sistema nervioso central (SNC). Se debe informar a los pacientes que toman metocarbamol sobre los efectos potenciadores de combinar este medicamento con alcohol y otros depresores del SNC.

El metocarbamol puede causar una interferencia de color y dar lugar a valores falsos positivos en ciertas pruebas de detección de ácido S-hidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido vanililmandélico (VMA).

En general, los aines deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: los aines pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico

Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los aines no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Otros aines: debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes aines puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Ácido acetilsalicílico: los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.

Metotrexato: puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metotrexato, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metotrexato en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Litio: deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Mifepristona: teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los aines. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un aine el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Digoxina: los aines pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfonpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: los pacientes que toman aines y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Sulfonilureas: los aines podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos): los fármacos antiinflamatorios del tipo aine pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con aines e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los aines, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros aines, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Aminoglucósidos: los aines pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Extractos de hierbas: ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los aines.

Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción

Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.

Inhibidores del CYP2C9: la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del cyp2c9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- **Tiempo de hemorragia** (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- **Concentración de glucosa en sangre** (puede disminuir).
- **Aclaramiento de creatinina** (puede disminuir)
- **Hematocrito o hemoglobina** (puede disminuir)
- **Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio** (puede aumentar).
- **Con pruebas de función hepática:** incremento de valores de transaminasas.

3.4.1.12 **MIRAPEX® ER 0.375 mg**
 MIRAPEX® ER 0.75 mg
 MIRAPEX® ER 1.5 mg
 MIRAPEX® ER 3.0 mg
 MIRAPEX® ER 4.5 mg

Expediente : 20015272 / 20015271 / 20015270 / 20015273 / 20015274
Radicado : 20191117861 / 20201056179
 20191117866 / 20201058260
 20191117869 / 20201059759
 20191117873 / 20201059757
 20191117874 / 20201059753
Fecha : 10/03/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.375 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado
Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.75 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado
Cada tableta de liberación prolongada contiene 1.5 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado
Cada tableta de liberación prolongada contiene 3.0 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado
Cada tableta de liberación prolongada contiene 4.5 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Pramipexol comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de parkinson idiopática.

Puede administrarse como monoterapia o combinado con levodopa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto. No han establecido la seguridad y la eficacia de mirapex® en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

-Precauciones y advertencias especiales: se sugiere una dosis reducida cuando se prescribe mirapex® en un paciente con insuficiencia renal.

Alucinaciones y confusión: son efectos colaterales conocidos del tratamiento con agonistas de dopamina y con levodopa en pacientes con enfermedad de parkinson. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró mirapex® en combinación con levodopa a pacientes con enfermedad de parkinson avanzada, que en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad con monoterapia. Dentro del programa de desarrollo clínico del síndrome de piernas inquietas se ha reportado un caso de alucinaciones. Se debe informar a los pacientes que pueden ocurrir alucinaciones (mayormente visuales). Los pacientes deben saber el hecho de que pueden producirse alucinaciones que podrían afectar negativamente su capacidad de conducir vehículos.

Trastornos de control de impulsos y comportamientos compulsivos: pacientes y cuidadores deben ser conscientes del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos del control de impulso y comportamientos compulsivos) tal como atracones alimentarios, compras compulsivas, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, ha sido reportado en pacientes con fármacos dopaminérgicos. Se deberá considerar la reducción de la dosis/ discontinuación progresiva.

Monitoreo oftalmológico: se observaron cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras) en la retina de ratas albinas, en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las evaluaciones de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y cerdos "minipig", no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se lo puede ignorar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, derrame de disco).

Enfermedad cardiovascular severa: se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con la terapia dopaminérgica.

Aparición súbita de sueño y somnolencia: se debe alertar a los pacientes sobre los posibles efectos sedativos asociados con mirapex®, incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido mientras están comprometidos en actividades de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un evento adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben conducir vehículos ni operar maquinaria compleja, hasta que tengan suficiente experiencia con mirapex® para evaluar si afecta negativamente o no su

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan aumento de la somnolencia o episodios de quedarse dormidos durante actividades de la vida diaria (por ejemplo, durante conversaciones, al comer, etc.), en cualquier momento durante el tratamiento, no deben conducir un vehículo ni participar en actividades potencialmente peligrosas, y deben contactar a su médico.

Disquinesia: en enfermedad de parkinson avanzada, en tratamiento combinado con levodopa, puede ocurrir disquinesia durante la titulación inicial de mirapex. Si ocurre, se debe reducir la dosis de levodopa.

Enfermedad maligna: estudios epidemiológicos demostraron que los pacientes con enfermedad de parkinson tienen un mayor riesgo (aproximadamente 2 a 6 veces superior) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro aún si el aumento de riesgo observado se debió a la enfermedad de parkinson sola o a otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratarla. Por las razones anteriormente expuestas, se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes sobre la aparición de melanoma, cuando se utiliza pramipexol u otros fármacos dopaminérgicos.

Enfermedad de parkinson: se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica.

Aumento de síntomas en el síndrome de piernas inquietas: existen informes en la literatura que indican que el tratamiento del síndrome de piernas inquietas con medicaciones dopaminérgicas puede resultar en aumento de los síntomas.

Este acrecentamiento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o incluso la tarde), al aumento de los síntomas, y/o expansión de los mismos a otras extremidades.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015291 / 2020002119 / 2020002143 / 2020002144 / 2020002145 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2, 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2017SEP12_V18 Mod
- Información para prescribir versión V_18 Mod 12 de septiembre de 2017

Nuevas indicaciones:

Mirapex ER comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática.

Puede administrarse como monoterapia o combinado con levodopa.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al pramipexol o a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Insuficiencia renal

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se prescriba Mirapex a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis según se indica en la sección Posología y Forma de

Administración.

Alucinaciones y comportamiento anormal

Las alucinaciones y las confusiones se reconocen como efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con agonistas de la dopamina y levodopa. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró Mirapex en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que en la monoterapia en pacientes con la enfermedad en estadio temprano. Los pacientes deben ser advertidos acerca del hecho de que algunas alucinaciones (generalmente visuales), puedan ocurrir.

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores que se han reportado comportamientos anormales (lo que reflejó síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía en pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos. En estos casos debe valorarse una reducción o interrupción gradual del tratamiento.

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Se debe alertar a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de Mirapex que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben manejar vehículos ni operar maquinarias complejas hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con Mirapex, para medir si afecta adversamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. ej. conversar, comer, etc.) deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas, y comentarlo inmediatamente con su médico.

Hipotensión postural

En sujetos con cardiopatías graves deberán tomarse precauciones especiales. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial, especialmente al principio del tratamiento, debido al riesgo general de sufrir hipotensión postural asociada a un tratamiento dopaminérgico.

Distonía

Los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson pueden presentar distonía axial como antecollis, camptocormia o pleurotótono (síndrome de Pisa). En ocasiones se informó distonía tras el inicio del tratamiento con agonistas de la dopamina, incluso pramipexol, aunque no se estableció una relación causal clara. También puede ocurrir distonía varios meses después del inicio o del ajuste de la medicación. En caso de producirse, debe evaluarse el régimen de la medicación dopaminérgica y considerarse un ajuste.

Interrupción del tratamiento en el caso de la enfermedad de Parkinson

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a 6 veces más aproximadamente) de desarrollar melanoma que la población en general. La relación del aumento en el riesgo debido a la enfermedad de Parkinson u otros factores, así como por los medicamentos para tratar el Parkinson, se desconoce.

Debido a las razones mencionadas, se debe advertir tanto a pacientes como médicos de monitorear la presencia de melanoma cuando se utiliza pramipexol u otros medicamentos dopaminérgicos.

Cambios retinianos en ratas albinas

Se observaron cambios patológicos, tales como degeneración y pérdida de células fotorreceptoras, en la retina de ratas albinas en un estudio de carcinogenicidad de 2 años. No se revelaron cambios similares en la evaluación de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos ni cerdos miniatura. No se ha establecido la relación de este efecto en humanos, pero no se puede descartar porque puede estar involucrada la interrupción de un mecanismo que universalmente está presente en los vertebrados (a saber, renovación de discos).

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de Mirapex ER intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento.

Complicaciones fibróticas

Se han reportado casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatías con el uso de agentes dopaminérgicos derivados del ergot. Aunque estos eventos adversos se relacionan con compuestos relacionados con la estructura ergolina, se desconoce si este efecto puede ser producido por no derivados ergotamínicos. Casos de posibles complicaciones fibróticas, incluida fibrosis peritoneal, fibrosis pleural y fibrosis pulmonar han sido reportados en experiencia postmercado con tabletas de Mirapex, aunque la evidencia no es suficiente para establecer una relación de causalidad entre las tabletas de Mirapex y las complicaciones fibróticas, la contribución de este medicamento no ha sido completamente excluida.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los efectos de pramipexol en el embarazo y la lactancia no se han investigado en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero fue embriotóxico en ratas a dosis maternotóxicas.

Mirapex deberá utilizarse en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La excreción de Mirapex en la leche materna no se ha estudiado en mujeres. En ratas, la concentración del medicamento fue mayor en la leche humana que en el plasma. Debido a que Mirapex inhibe la secreción de prolactina en humanos, se esperaría una inhibición de la lactancia. Por lo tanto, no es recomendable su uso durante la lactancia.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Fertilidad
No se han realizado estudios del efecto en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad de manejar u operar maquinaria
Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Debe alertarse a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de Mirapex ER que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria.

Nuevas reacciones adversas

Categorías de frecuencia:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 < 1/10
Poco común	≥ 1/1000 < 1/100
Rara	≥ 1/10000 < 1/1000
Muy rara	< 1/10000
Desconocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Nota:
Las categorías de frecuencia mencionadas anteriormente se basan en la Guía europea de SmPC; por consiguiente, podrían existir otras definiciones en los países que no pertenecen a la Unión Europea.

Efectos adversos

SOC según el MedDRA	Término según el MedDRA (TP)	Según se establece en la CCDS	Frecuencias de la EP (ER)
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Neumonía	Poco común
Trastornos endócrinos	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Desconocida ¹
Trastornos psiquiátricos	Comportamiento anormal	Comportamiento anormal (que refleja síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas impulsivas)	Común*

	Sueños anormales	Sueños anormales	Común
	Atracones de comida	Atracones de comida	Desconocida ¹
	Compras compulsivas	Compras compulsivas	Poco común*
	Estado de confusión	Confusión	Común
	Delirios	Delirios	Poco común
	Alucinaciones	Alucinaciones	Común
	Hiperfagia	Hiperfagia	Desconocida ¹
	Hipersexualidad	Hipersexualidad	Poco común*
	Insomnio	Insomnio	Común
	Alteraciones de la libido	Alteraciones de la libido	Poco común
	Paranoia	Paranoia	Poco común
	Ludopatía	Ludopatía	Poco común*
	Inquietud	Inquietud	Poco común

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

SOC según el MedDRA	Término según el MedDRA (TP)	Según se establece en la CCDS	Frecuencias EP (ER)
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia	Amnesia	Poco común
	Antecollis**	Antecollis	Desconocida ¹
	Mareos	Mareos	Muy común
	Disquinesia	Disquinesia	Muy común
	Cefalea	Cefalea	Común
	Hiperquinesia	Hiperquinesia	Poco común
	Somnolencia	Somnolencia	Muy común
	Inicio súbito del sueño	Inicio súbito del sueño	Poco común ³
	Síncope	Síncope	Poco común
Trastornos oculares	Deterioro visual	Deterioro visual inclusive diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual	Común
Trastornos cardíacos	Falla cardíaca	Falla cardíaca	Desconocida ¹
Trastornos vasculares	Hipotensión, no especificada	Hipotensión	Común ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea	Poco común
	Hipo	Hipo	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Constipación	Común
	Náuseas	Náuseas	Muy común
	Vómitos	Vómitos	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Poco común ²
	Prurito	Prurito	Poco común
	Exantema	Exantema	Poco común ²
Trastornos generales	Fatiga	Fatiga	Común
	Edema periférico	Edema periférico	Común
Investigaciones	Reducción de peso	Reducción de peso, inclusive disminución del apetito	Común
	Aumento de peso	Aumento de peso	Poco común

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Comportamientos anormales como compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía:

La frecuencia de las reacciones adversas (ADR) correspondiente a la enfermedad de Parkinson (EP) ER se basan en el subconjunto de datos de los estudios clínicos 248.524 y 248.525.

** Término del nivel más bajo (LLT) del MedDRA

¹ Estos efectos secundarios no se informaron como ADR en el grupo de tratamiento de los estudios clínicos. Por lo tanto, no es posible estimar la frecuencia.

Determinación de la frecuencia de los efectos secundarios de acuerdo con la experiencia posterior a la comercialización:

En el caso de los efectos secundarios que no cuentan con informes de reacciones adversas en los conjuntos de datos de referencia, se estimaron las frecuencias conforme la Guía de SmPC de la UE de septiembre de 2009 sobre reacciones adversas provenientes de informes espontáneos; vale decir, el límite superior del intervalo de confianza del 95% correspondiente a la estimación puntual de $3/N$ en el que N representa el tamaño total de la muestra utilizada para el cálculo que es 2762 pacientes (EP). Por consiguiente, las frecuencias de estos efectos secundarios se estimaron como “poco común” para ambas indicaciones ($EP\ 3/2762 = 0,001$; $SPI\ 3/1395 = 0,002$).

² La frecuencia de ADR en el grupo placebo es superior a la del grupo de tratamiento con el medicamento en estudio.

³ Categoría de frecuencia “poco común” correspondiente a la declaración de postura del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con Mirapex ER, comparada con el tratamiento con placebo no se vio incrementada. Sin embargo, en algunos pacientes la hipotensión puede suceder al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de Mirapex ER se incrementa muy rápidamente.

Mirapex ER puede estar asociado con alteraciones de la libido (aumento o disminución).

Pacientes en tratamiento con pramipexol comprimidos han reportado quedarse dormidos durante las actividades de la vida diaria, inclusive la operación de vehículos motorizados lo cual, en algunas ocasiones, ha causado accidentes. Algunos de ellos no reportaron signos de alerta, tal como la somnolencia, la cual es común que suceda en pacientes a los cuales se les administró pramipexol en comprimidos a dosis superiores de 1,5 mg por día y que, según el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre lo precede. No se estableció una relación clara en cuanto a la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban ingiriendo otro medicamento con propiedades sedativas potenciales. En muchos casos donde existió información disponible, no existieron más episodios tras la reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento.

En estudios clínicos y la experiencia post comercialización, se ha reportado falla cardíaca en pacientes en tratamiento con pramipexol. En un estudio fármaco-epidemiológico, el uso de pramipexol se asoció con un incremento en el riesgo de falla cardíaca, comparado con el no uso de pramipexol. No se ha demostrado una relación causal entre pramipexol y falla cardíaca.

Sobredosis

Síntomas

No existe experiencia clínica relacionada con la sobredosificación. Sin embargo, los eventos adversos esperados están relacionados con el perfil farmacodinámico de un agonista



dopaminérgico, que incluyen náuseas, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión arterial.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para sobredosis por agonistas dopaminérgicos. En caso de manifestarse signos de estimulación del sistema nervioso central, se pueden emplear agentes neurolépticos. El manejo de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general como lavado gástrico, administración intravenosa de líquidos y monitoreo electrocardiográfico.

La hemodiálisis no parece ser de utilidad.

En Colombia:

Ante una eventualidad llamar a Línea de Toxicología en Bogotá teléfono: 2886012 y a nivel nacional y 018000916012

Nuevas interacciones:

Pramipexol se une a proteínas plasmáticas en una baja proporción (< 20%) y se observa escasa biotransformación en hombres. Por lo tanto, las interacciones con otros medicamentos que afectan la unión a proteínas plasmáticas o la eliminación por biotransformación son poco probables.

Los medicamentos que inhiben la secreción tubular renal activa de fármacos básicos (catiónicos), como la cimetidina, o que se eliminan por secreción tubular renal activa, pueden interactuar con Mirapex ER, lo que produce una disminución de la eliminación de cualquiera de estos o de ambos. En caso de administrarse concomitantemente este tipo de medicamentos (inclusive amantadina) con pramipexol, debe ponerse atención a la aparición de signos de sobre estimulación dopaminérgica, tales como disquinesias, agitación o alucinaciones. En estos casos será necesario disminuir la dosis de pramipexol.

Selegelina y levodopa no modifican las características farmacocinéticas de pramipexol, en tanto que este no altera la absorción ni la eliminación de la levodopa. No se ha estudiado la interacción con anticolinérgicos ni con amantadina.

Debido a que los anticolinérgicos se eliminan por metabolismo hepático, las interacciones farmacológicas directas con pramipexol son poco probables. Con amantadina, es posible una interacción debido a que los dos fármacos se eliminan por vía renal.

Medicamentos antipsicóticos

No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Cuando se aumenta la dosis de Mirapex ER en pacientes con enfermedad de Parkinson se recomienda disminuir la dosis de levodopa, y mantener constante la dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos.

Deben tomarse ciertas precauciones en pacientes que se encuentran ingiriendo otra medicación sedante o alcohol en combinación con Mirapex ER por los posibles efectos aditivos, así como cuando se agreguen medicamentos que incrementen los niveles plasmáticos de pramipexol (p. ej. cimetidina).

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:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2017SEP12_V18 Mod
- Información para prescribir versión V_18 Mod 12 de septiembre de 2017

Nuevas indicaciones:

Mirapex ER comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática.

Puede administrarse como monoterapia o combinado con levodopa.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al pramipexol o a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

Cuando se prescriba Mirapex a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis según se indica en la sección Posología y Forma de

Administración.

Alucinaciones y comportamiento anormal

Las alucinaciones y las confusiones se reconocen como efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con agonistas de la dopamina y levodopa. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró Mirapex en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que en la monoterapia en pacientes con la enfermedad en estadio temprano. Los pacientes deben ser advertidos acerca del hecho de que algunas alucinaciones (generalmente visuales), puedan ocurrir.

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores que se han reportado comportamientos anormales (lo que reflejó síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía en pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos. En estos casos debe valorarse una reducción o interrupción gradual del tratamiento.

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Se debe alertar a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de Mirapex que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben manejar vehículos ni operar maquinarias complejas hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con Mirapex, para medir si afecta adversamente o no su

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. ej. conversar, comer, etc.) deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas, y comentarlo inmediatamente con su médico.

Hipotensión postural

En sujetos con cardiopatías graves deberán tomarse precauciones especiales. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial, especialmente al principio del tratamiento, debido al riesgo general de sufrir hipotensión postural asociada a un tratamiento dopaminérgico.

Distonía

Los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson pueden presentar distonía axial como antecollis, camptocormia o pleurotótono (síndrome de Pisa). En ocasiones se informó distonía tras el inicio del tratamiento con agonistas de la dopamina, incluso pramipexol, aunque no se estableció una relación causal clara. También puede ocurrir distonía varios meses después del inicio o del ajuste de la medicación. En caso de producirse, debe evaluarse el régimen de la medicación dopaminérgica y considerarse un ajuste.

Interrupción del tratamiento en el caso de la enfermedad de Parkinson

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico.

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a 6 veces más aproximadamente) de desarrollar melanoma que la población en general. La relación del aumento en el riesgo debido a la enfermedad de Parkinson u otros factores, así como por los medicamentos para tratar el Parkinson, se desconoce.

Debido a las razones mencionadas, se debe advertir tanto a pacientes como médicos de monitorear la presencia de melanoma cuando se utiliza pramipexol u otros medicamentos dopaminérgicos.

Cambios retinianos en ratas albinas

Se observaron cambios patológicos, tales como degeneración y pérdida de células fotorreceptoras, en la retina de ratas albinas en un estudio de carcinogenicidad de 2 años. No se revelaron cambios similares en la evaluación de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos ni cerdos miniatura. No se ha establecido la relación de este efecto en humanos, pero no se puede descartar porque puede estar involucrada la interrupción de un mecanismo que universalmente está presente en los vertebrados (a saber, renovación de discos).

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de Mirapex ER intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento.

Complicaciones fibróticas

Se han reportado casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatías con el uso de agentes dopaminérgicos derivados del ergot. Aunque estos eventos adversos se relacionan con compuestos relacionados con la estructura ergolina, se desconoce si este efecto

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

puede ser producido por no derivados ergotamínicos. Casos de posibles complicaciones fibróticas, incluida fibrosis peritoneal, fibrosis pleural y fibrosis pulmonar han sido reportados en experiencia postmercadeo con tabletas de Mirapex, aunque la evidencia no es suficiente para establecer una relación de causalidad entre las tabletas de Mirapex y las complicaciones fibróticas, la contribución de este medicamento no ha sido completamente excluida.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo

Los efectos de pramipexol en el embarazo y la lactancia no se han investigado en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero fue embriotóxico en ratas a dosis maternotóxicas.

Mirapex deberá utilizarse en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La excreción de Mirapex en la leche materna no se ha estudiado en mujeres. En ratas, la concentración del medicamento fue mayor en la leche humana que en el plasma. Debido a que Mirapex inhibe la secreción de prolactina en humanos, se esperaría una inhibición de la lactancia. Por lo tanto, no es recomendable su uso durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios del efecto en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad de manejar u operar maquinaria

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Debe alertarse a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de Mirapex ER que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria.

Nuevas reacciones adversas

Categorías de frecuencia:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 < 1/10
Poco común	≥ 1/1000 < 1/100
Rara	≥ 1/10000 < 1/1000
Muy rara	< 1/10000
Desconocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Nota:

Las categorías de frecuencia mencionadas anteriormente se basan en la Guía europea de SmPC; por consiguiente, podrían existir otras definiciones en los países que no pertenecen a la Unión Europea.

Efectos adversos

SOC según el MedDRA	Término según el MedDRA (TP)	Según se establece en la CCDS	Frecuencias de la EP (ER)
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Neumonía	Poco común
Trastornos endócrinos	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Desconocida ¹
Trastornos psiquiátricos	Comportamiento anormal	Comportamiento anormal (que refleja síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas impulsivas)	Común*
	Sueños anormales	Sueños anormales	Común
	Atracones de comida	Atracones de comida	Desconocida ¹
	Compras compulsivas	Compras compulsivas	Poco común*
	Estado de confusión	Confusión	Común
	Delirios	Delirios	Poco común
	Alucinaciones	Alucinaciones	Común
	Hiperfagia	Hiperfagia	Desconocida ¹
	Hipersexualidad	Hipersexualidad	Poco común*
	Insomnio	Insomnio	Común
	Alteraciones de la libido	Alteraciones de la libido	Poco común
	Paranoia	Paranoia	Poco común
	Ludopatía	Ludopatía	Poco común*

SOC según el MedDRA	Término según el MedDRA (TP)	Según se establece en la CCDS	Frecuencias EP (ER)
---------------------	------------------------------	-------------------------------	---------------------

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos del sistema nervioso	Amnesia	Amnesia	Poco común
	Antecollis**	Antecollis	Desconocida ¹
	Mareos	Mareos	Muy común
	Disquinesia	Disquinesia	Muy común
	Cefalea	Cefalea	Común
	Hiperquinesia	Hiperquinesia	Poco común
	Somnolencia	Somnolencia	Muy común
	Inicio súbito del sueño	Inicio súbito del sueño	Poco común ³
	Síncope	Síncope	Poco común
Trastornos oculares	Deterioro visual	Deterioro visual inclusive diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual	Común
Trastornos cardíacos	Falla cardíaca	Falla cardíaca	Desconocida ¹
Trastornos vasculares	Hipotensión, no especificada	Hipotensión	Común ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea	Poco común
	Hipo	Hipo	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Constipación	Común
	Náuseas	Náuseas	Muy común
	Vómitos	Vómitos	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Poco común ²
	Prurito	Prurito	Poco común
	Exantema	Exantema	Poco común ²
Trastornos generales	Fatiga	Fatiga	Común
	Edema periférico	Edema periférico	Común
Investigaciones	Reducción de peso	Reducción de peso, inclusive disminución del apetito	Común
	Aumento de peso	Aumento de peso	Poco común

* Comportamientos anormales como compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La frecuencia de las reacciones adversas (ADR) correspondiente a la enfermedad de Parkinson (EP) ER se basan en el subconjunto de datos de los estudios clínicos 248.524 y 248.525.

**** Término del nivel más bajo (LLT) del MedDRA**

- ¹ Estos efectos secundarios no se informaron como ADR en el grupo de tratamiento de los estudios clínicos. Por lo tanto, no es posible estimar la frecuencia.

Determinación de la frecuencia de los efectos secundarios de acuerdo con la experiencia posterior a la comercialización:

En el caso de los efectos secundarios que no cuentan con informes de reacciones adversas en los conjuntos de datos de referencia, se estimaron las frecuencias conforme la Guía de SmPC de la UE de septiembre de 2009 sobre reacciones adversas provenientes de informes espontáneos; vale decir, el límite superior del intervalo de confianza del 95% correspondiente a la estimación puntual de $3/N$ en el que N representa el tamaño total de la muestra utilizada para el cálculo que es 2762 pacientes (EP). Por consiguiente, las frecuencias de estos efectos secundarios se estimaron como “poco común” para ambas indicaciones ($EP\ 3/2762 = 0,001$; $SPI\ 3/1395 = 0,002$).

- ² La frecuencia de ADR en el grupo placebo es superior a la del grupo de tratamiento con el medicamento en estudio.

- ³ Categoría de frecuencia “poco común” correspondiente a la declaración de postura del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con Mirapex ER, comparada con el tratamiento con placebo no se vio incrementada. Sin embargo, en algunos pacientes la hipotensión puede suceder al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de Mirapex ER se incrementa muy rápidamente.

Mirapex ER puede estar asociado con alteraciones de la libido (aumento o disminución).

Pacientes en tratamiento con pramipexol comprimidos han reportado quedarse dormidos durante las actividades de la vida diaria, inclusive la operación de vehículos motorizados lo cual, en algunas ocasiones, ha causado accidentes. Algunos de ellos no reportaron signos de alerta, tal como la somnolencia, la cual es común que suceda en pacientes a los cuales se les administró pramipexol en comprimidos a dosis superiores de 1,5 mg por día y que, según el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre lo precede. No se estableció una relación clara en cuanto a la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban ingiriendo otro medicamento con propiedades sedativas potenciales. En muchos casos donde existió información disponible, no existieron más episodios tras la reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento.

En estudios clínicos y la experiencia post comercialización, se ha reportado falla cardíaca en pacientes en tratamiento con pramipexol. En un estudio fármaco-epidemiológico, el uso de pramipexol se asoció con un incremento en el riesgo de falla cardíaca, comparado con el no uso de pramipexol. No se ha demostrado una relación causal entre pramipexol y falla cardíaca.

Sobredosis

Síntomas

No existe experiencia clínica relacionada con la sobredosificación. Sin embargo, los eventos adversos esperados están relacionados con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, que incluyen náuseas, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión arterial.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento

No existe un antídoto específico para sobredosis por agonistas dopaminérgicos. En caso de manifestarse signos de estimulación del sistema nervioso central, se pueden emplear agentes neurolépticos. El manejo de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general como lavado gástrico, administración intravenosa de líquidos y monitoreo electrocardiográfico.

La hemodiálisis no parece ser de utilidad.

En Colombia:

Ante una eventualidad llamar a Línea de Toxicología en Bogotá teléfono: 2886012 y a nivel nacional y 018000916012

Nuevas interacciones:

Pramipexol se une a proteínas plasmáticas en una baja proporción (< 20%) y se observa escasa biotransformación en hombres. Por lo tanto, las interacciones con otros medicamentos que afectan la unión a proteínas plasmáticas o la eliminación por biotransformación son poco probables.

Los medicamentos que inhiben la secreción tubular renal activa de fármacos básicos (catiónicos), como la cimetidina, o que se eliminan por secreción tubular renal activa, pueden interactuar con Mirapex ER, lo que produce una disminución de la eliminación de cualquiera de estos o de ambos. En caso de administrarse concomitantemente este tipo de medicamentos (inclusive amantadina) con pramipexol, debe ponerse atención a la aparición de signos de sobre estimulación dopaminérgica, tales como disquinesias, agitación o alucinaciones. En estos casos será necesario disminuir la dosis de pramipexol.

Selegelina y levodopa no modifican las características farmacocinéticas de pramipexol, en tanto que este no altera la absorción ni la eliminación de la levodopa. No se ha estudiado la interacción con anticolinérgicos ni con amantadina.

Debido a que los anticolinérgicos se eliminan por metabolismo hepático, las interacciones farmacológicas directas con pramipexol son poco probables. Con amantadina, es posible una interacción debido a que los dos fármacos se eliminan por vía renal.

Medicamentos antipsicóticos

No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Cuando se aumenta la dosis de Mirapex ER en pacientes con enfermedad de Parkinson se recomienda disminuir la dosis de levodopa, y mantener constante la dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos.

Deben tomarse ciertas precauciones en pacientes que se encuentran ingiriendo otra medicación sedante o alcohol en combinación con Mirapex ER por los posibles efectos aditivos, así como cuando se agreguen medicamentos que incrementen los niveles plasmáticos de pramipexol (p. ej. cimetidina).

3.4.1.13. FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183
Radicado : 20201059639
Fecha : 13/03/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

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

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

Oantes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

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

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

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

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

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

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

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

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

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

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de fournier):

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

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

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

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

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

Insuficiencia cardíaca

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

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

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

Aumento del hematocrito

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

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

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

Lactosa

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

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Profesional Clave 2-2020 Doc ID-004009449 V3.0 allegado mediante radicado No. 20201059639
- Información para Prescribir IPP Clave 2-2020 Doc ID-004009449 V3.0 allegado mediante radicado No. 20201059639

Nuevas indicaciones:

Diabetes Mellitus tipo 2

FORXIGA® está indicado como:

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

Falla cardíaca:

FORXIGA® está indicado en adultos para el tratamiento de la falla cardiaca sintomática con fracción de eyección reducida.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Diabetes Mellitus tipo 2

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

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

Falla Cardíaca

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis recomendada

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

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

Poblaciones especiales

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Ya que la eficacia glucémica es dependiente de la función renal, Forxiga no debería iniciarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debería ser descontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min.

Tratamiento de falla cardíaca en pacientes con insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad.

Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes. (Pacientes entre los 0 y 18 años de edad). No hay datos disponibles.

Método de administración

FORXIGA® puede tomarse oralmente una vez al día a cualquier hora del día acompañado o no de las comidas. Las tabletas deben deglutirse enteras.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La experiencia con dapagliflozina en pacientes con insuficiencia renal severa (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal es limitada.

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

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

Para mejorar el control glicémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, Forxiga no debería administrarse en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debería ser descontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min.

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

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Para función renal con TFG < 60 ml/min al menos 2 a 4 veces al año

Insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes en riesgo de hipotensión

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

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

Cetoacidosis diabética

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

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

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

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

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

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

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

Infecciones del tracto urinario

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

Amputación de miembros inferiores

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

Análisis de orina

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

Lactosa

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes Mellitus tipo 2

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

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

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Falla cardíaca

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

a

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

b

Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

c

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

d

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

e

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

f

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



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

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

ⁱ Ver sección 4.4

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

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

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

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

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

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

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

Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones



genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Hipoglucemia

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

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

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

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

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

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

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

Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial,

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

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

Cetoacidosis diabética

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

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

Infecciones del tracto urinario

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

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

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

Incremento de la creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de la creatinina (por ejemplo, disminución del aclaramiento de creatinina, falla renal, aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de datos de 13 estudios de seguridad, este grupo de reacciones se reportó en el 3.2% y 1.8% de los pacientes del grupo de dapagliflozina 10 mg y grupo de placebo respectivamente. En pacientes con función renal normal o falla renal leve (eTFG al inicio del tratamiento ≥ 60 mL/min/1.73 m²) este grupo de reacciones se informó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes con eTFG basal ≥ 30 y <60 ml / min / 1,73 m² (dapagliflozina 10 mg al 18,5% versus placebo al 9,3%).

La evaluación adicional de los pacientes que tuvieron eventos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría tenía cambios de creatinina sérica de ≤ 0.5 mg / dL desde el



inicio. Los aumentos en la creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles después de la interrupción del tratamiento.

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.

Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas del citocromo P750 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y no indujeron las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4).

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis. No se esperan efectos clínicos relevantes con otros fármacos inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital).

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 55% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) o los efectos anticoagulantes de warfarina medido por el valor del INR (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). La combinación de una dosis única de 20 mg de dapagliflozina y simvastatina (un sustrato del CYP3A4) resultó en un incremento del 19% en el AUC de simvastatina y un incremento del 31% en el AUC del ácido de simvastatina; estos aumentos no se consideran clínicamente significativos.

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

Población Pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

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.

3.4.1.14. VIACORAM 3,5mg / 2,5mg VIACORAM 7mg / 5mg

Expediente : 20102632 / 20113661
Radicado : 20201032825 / 20201032834
Fecha : 19/02/2020
Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 2,378mg de Perindopril equivalente a 3.5mg de Perindopril arginina y 3,4675mg de Besilato de Amlodipino equivalente a 2.5mg de Amlodipino
- Cada tableta contiene 4,756mg de Perindopril equivalente a 7mg de Perindopril arginina y 6,935mg de Besilato de Amlodipino equivalente a 5mg de Amlodipino

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de los adultos en pacientes previamente controlados con los principios activos en las concentraciones equivalentes por separado.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

"Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1,

- O Insuficiencia renal grave
- O Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un ieca,
- O Angioedema hereditario o idiopático,
- O Segundo y tercer trimestres de embarazo
- O Hipotensión grave,
- O Shock, incluyendo shock cardiogénico,
- O Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. Estenosis aórtica de grado alto),
- O Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio,
- O Uso concomitante con aliskireno por pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal ($\text{TGF} < 60 \text{ ml/min.1,73 m}^2$)

Precauciones y advertencias:

Precauciones de uso

Crisis hipertensivas:

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del amlodipino en las crisis hipertensivas.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución.

Viacoram se administrará con cautela a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puesto que el amlodipino puede incrementar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad.

Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente la presión arterial, la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con viacoram.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad, una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral / cardiomiopatía hipertrófica:

Los ieca se administrarán con cautela a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

Raza:

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los IECA pueden ser menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha descrito tos con el uso de viacoram. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, perindopril pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Viacoram debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la eca, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. Espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida, solos o combinados), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. Heparina, otros IECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día, inhibidores de COX-2 y AINE no selectivos, inmunosupresores, ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de viacoram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Pacientes diabéticos:

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, durante el primer mes de tratamiento con viacoram.

Medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio:

Se desaconseja la combinación de viacoram con medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de lapp no deben tomar este medicamento.

Advertencias especiales

Hipersensibilidad / angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con viacoram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con iecas. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo tac abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el ieca. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con iecas que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):
Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con iecas durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la eca antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:
Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían inhibidores de la eca durante tratamientos de desensibilización (ej. Veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la eca, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia /agranulocitosis / trombocitopenia /anemia:
Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, y anemia en pacientes tratados con iecas. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Viacoram se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza viacoram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (ej. Dolor de garganta, fiebre).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Se han descrito hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en personas susceptibles, sobre todo cuando se combinan medicamentos que modifican ese sistema. Por tanto, se desaconseja el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) o el aliskireno.

Está contraindicado el uso concomitante de viacoram y aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal ($\text{TGF} < 60 \text{ ml/min.1,73 m}^2$) (ver secciones 4.3 y 4.5).

1. Embarazo:

No se debe iniciar ningún tratamiento con viacoram durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con viacoram, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ieca, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Viacoram está contraindicado para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)

La dosis inicial recomendada de viacoram en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 60 ml/min) es de 3,5 mg/2,5 mg en días alternos. El seguimiento médico habitual de estos pacientes debe incluir el análisis del potasio y de la creatinina.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la eca, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la discontinuación del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está presente una hipertensión renovascular hay un aumento del riesgo de una hipotensión grave e insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han desarrollado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorias especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

El amlodipino puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal en las dosis habituales. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. El amlodipino no es una sustancia dializable.

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática:

Rara vez los ieca se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando viacoram y que desarrollen ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender viacoram y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado

La semivida del amlodipino se prolonga y los valores auc se más elecados en los pacientes con alteraciones de la función hepática.

Uso en ancianos:

Todo incremento de la dosis de un anciano requerirá un examen cuidadoso.

La función renal se vigilará antes de aumentar la dosis. Por consiguiente, el seguimiento médico debe incluir un análisis del potasio y de la creatinina.

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de los adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no considera adecuado modificar la indicación por cuanto, si bien, una proporción de pacientes hipertensos puede requerir tratamiento dual de inicio, esto no contradice la recomendación de iniciar con principios activos por separado y una vez establecida la dosis óptima para cada principio activo, pasar a administrarlos en la asociación a dosis fija.

La Sala considera que el producto debe mantener la indicación actualmente aprobada en el Registro.

3.4.1.15.

STALEVO® COMPRIMIDO CON CUBIERTA PELICULAR 50 mg, 12.5mg y 200mg

STALEVO® 100/25/200mg TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA

STALEVO® 150mg/37.5mg/200mg TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA

STALEVO® COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR 200/50/200 mg

STALEVO® 125/31.25/200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

STALEVO® 75 / 18.75 / 200 mg

Expediente : 19951169 / 19951170 / 19951171 / 19995528 / 20010032 / 20010033
Radicado : 20201038248 / 20201038259 / 20201038264 / 20201038269 /
20201038274 / 20201038277
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 50 mg de Levodopa + 12.5 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 100 mg de Levodopa + 25 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 150 mg de Levodopa + 37.5 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 200 mg de Levodopa + 50 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 125 mg de Levodopa + 31.25 mg de Carbidopa
- Cada tableta contiene 200 mg de Entacapona + 75 mg de Levodopa + 18.75 mg de Carbidopa

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Como alternativo para el manejo de la enfermedad de parkinson en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con levodopa más carbidopa o controlados con levodopa, carbidopa y entacapona a la concentración disponible en stalevo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Feocromocitoma. Uso concomitante de stalevo e inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos (MAO-A y MAO-B).

Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno (SNM) y/o rabdomiólisis no traumática. No se recomienda para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos. Debe administrarse con precaución en pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática.

Precauciones y advertencias:

Se debe vigilar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores de los mismos que pueden manifestarse síntomas conductuales de un trastorno del control de los impulsos -p. Ej., ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones- durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contengan levodopa, como stalevo. Si se manifiestan tales síntomas, se recomienda reconsiderar el tratamiento.

La asociación de levodopa y carbidopa puede dar lugar a resultados falsamente positivos en las determinaciones de la cetonuria mediante tiras reactivas, y esta reacción no se modifica con la ebullición de la muestra de orina. El uso de métodos basados en la glucosa-oxidasa para la determinación de la glucosuria puede dar lugar a resultados falsamente negativos. Embarazo y lactancia-información adicional: fecundidad en los estudios preclínicos en los que se administraron entacapona, carbidopa o levodopa solas, no se observaron efectos adversos sobre la fecundidad. No se han llevado a cabo estudios sobre fecundidad en animales con la asociación de entacapona, levodopa y carbidopa

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

Nuevas indicaciones:

Stalevo está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis, que no han sido estabilizados con un tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

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**

Nuevas indicaciones:

Stalevo está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones de la respuesta motora al final de una dosis, que no han sido estabilizados con un tratamiento a base de levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191256110

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 20/12/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

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, 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 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.

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:

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 imágenes 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 discontinuar 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 discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 después del procedimiento del

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 102019 A
- Información para Prescribir Versión 102019A

Nuevas indicaciones:

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 carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), no escamoso metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ 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.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

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).

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, como agente único o en combinación con quimioterapia con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico.

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Cáncer Esofágico

Seleccione los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de la expresión positiva de PD L1 en:

- NSCLC avanzado o metastásico.
- Cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas***

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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, se puede considerar un aumento 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.

Modificaciones de la dosis
Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	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 Inmuno-mediada	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 Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	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 inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados		

con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	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 inmuno-mediadas	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 grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	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 la 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 un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥10 veces LSN o >3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.



- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- 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 mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución 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 utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en 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 fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más 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 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 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 discontinuar 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 discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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 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 corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o 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 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 huésped (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

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después 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 CCR 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 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.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio 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. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportado hasta 90 días después de la última dosis se presentaron 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 mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 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 mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	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 quimioterapia con pemetrexed y 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 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 discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta 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%) suspendió 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 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 ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	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 ≥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 ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	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 ≥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 con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

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 previamente tratados con NSCLC 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 Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m2 cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	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 ≥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 ocurren 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 quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	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, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

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% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Terapia de combinación con axitinib

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.



7.2 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

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacciones

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con KEYTRUDA. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. 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.

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 importancia clínica de la diferencia encontrada en sobrevida global (SG) en el estudio KEYNOTE-181 en el subgrupo de pacientes con PD-L1>10.
- Justificar el punto de corte propuesto (PD-L1>10) teniendo en cuenta que los pacientes que tuvieron expresiones inferiores a 10 no tuvieron resultados favorables.
- La Sala observa que no existe una correlación entre los resultados de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP), teniendo en cuenta que en el ensayo se evidenció que la SLP con Pembrolizumab fue 2.1 meses vs. 3.4 (quimioterapia) y en el subgrupo de pacientes con PD-L1 >10 los resultados para SLP fueron: 2.6 Pembrolizumab vs. 3.0.

La Sala considera que la indicación solicitada se desprende de un análisis de subgrupo del estudio pivotal. Los análisis de subgrupos más que conclusiones ciertas son hipótesis para nuevos estudios, que deben ser realizados para desafiar la hipótesis.

Teniendo en cuenta que el interesado desistió de la solicitud de esta misma indicación en la agencia EMA, fundamentando dicho desistimiento en que “basado en los resultados del estudio fase III KEYNOTE-181 no fueron considerados suficientes para soportar la extensión de la indicación en ese momento” (diciembre de 2019), la Sala solicita al interesado justificar las razones por las cuales mantiene esta solicitud en Colombia.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala le recuerda al interesado que ni la indicación ni la posología en cabeza-cuello ha sido resuelto a la fecha, debido a que en el Acta No. 16 de 2019, numeral 3.4.2.6, se emitió requerimiento a esta solicitud.

Así mismo la Sala aclara que mediante Acta No. 01 de 2020, numeral 3.5.2 la Sala recomendó negar la posología propuesta (400 mg/cada 6 horas).

3.4.2.2. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20191257247
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.
- Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti tnf alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés).
- Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés)

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar Cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, Cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de Crohn:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener cautela a la hora de prescribir Cosentyx® a pacientes con enfermedad de Crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de Cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de Crohn activa que reciben Cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx®.

Los pacientes tratados con Cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión NPI del 23 Sep 2019
- Declaración Sucinta NSS v2.4 del 23 Sep 2019

Nuevas indicaciones:

Indicaciones

Psoriasis en placas

Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Artritis psoriásica

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución.

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis ¹				
Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
<i>1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.</i>				
<i>2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.</i>				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Nuevas interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones.

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

- Allegar resultados a más largo plazo teniendo en cuenta que se trata de un tratamiento que se espera sea de uso crónico.
- Explicar la relevancia clínica de las diferencias en la variable principal ASAS-40, cuál es la mínima diferencia de importancia clínica en la variable ASAS-40.
- Justificar por qué no limitar la indicación solamente a los pacientes CPR+ y MRI+ ya que el efecto en este subgrupo parece arrastrar el efecto en los otros dos CPR+ y MRI-, CPR- y MRI+.

La Sala resalta la importancia de allegar la información incluyendo un dossier resumido dado que la información sometida supera los 1200 folios. Lo anterior, de conformidad con los lineamientos establecidos en la “Guía para la presentación de modificaciones al registro sanitario para la dirección de medicamentos y productos biológicos” código: ASS-RSA-GU044 versión 02, publicada en la página web del Invima.

3.4.2.3. TECENTRIQ

Expediente : 20145962
Radicado : 20201010118
Fecha : 21/01/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab. 2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación / grupo etario

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 EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

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®.

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMext)

Nueva dosificación / grupo etario:

TECENTRIQ® se administrará en infusión intravenosa (I.V.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida. La sustitución por cualquiera otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión I.V. cada 3 semanas. La dosis inicial de TECENTRIQ® debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con TECENTRIQ® hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable

La dosis recomendada de atezolizumab es de 1200 mg administrados en infusión I.V. c/3sem para el tratamiento de primera línea del CPMext en combinación con carboplatino y etopósido. La elección de la dosis recomendada se fundamenta en los datos de los estudios preclínicos y los datos clínicos del estudio PCD4989g. Dicha dosis mostró unos perfiles de riesgo-beneficio favorables cuando se administró como monoterapia en las indicaciones de CPNM y CUT metastásico. En el estudio IMpower133, el mismo esquema posológico del atezolizumab administrado en combinación con carboplatino y etopósido también mostró un perfil de riesgo-beneficio favorable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, si bien hay diferencias estadísticamente significativas en PFS y OS, estas diferencias son marginales, por lo cual, la Sala solicita allegar información clínica adicional que permita despejar las dudas sobre la incertidumbre en el balance riesgo-beneficio del producto de la referencia en la indicación propuesta.

Adicionalmente, el interesado debe justificar las diferencias a favor del grupo placebo en desenlaces tales como tasa de respuesta objetiva confirmada y enfermedad progresiva.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.4. TALTZ

Expediente : 20112702
Radicado : 20201017757
Fecha : 30/01/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 80mg de Ixekizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Psoriasis en placa

Taltztm está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Contraindicaciones:
Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones
Taltz está contraindicado en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad grave, como anafilaxis, a ixekizumab o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones
Taltz puede aumentar el riesgo de infección. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placas, el grupo con Taltz tuvo una tasa mayor de infecciones que el grupo con placebo (27 % frente al 23 %). Las infecciones de vías respiratorias altas, la candidiasis oral, la conjuntivitis y las infecciones por tiña, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con Taltz que en el grupo con placebo. Se observó un aumento similar en el riesgo de infección, en los estudios controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica.

Indique a los pacientes tratados con Taltz consultar a un médico, en caso de presentar signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección grave o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree de cerca y suspenda Taltz hasta que la infección se resuelva.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento
Realice una prueba de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con Taltz. No administre a pacientes con infección activa de TB. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Taltz. Considere el tratamiento contra la TB antes de iniciar Taltz en pacientes con antecedentes de TB latente o activa a quienes no se les pueda confirmar un tratamiento adecuado. Los pacientes que están recibiendo Taltz se deben monitorear de cerca, durante y después del tratamiento, en busca de signos y síntomas de TB activa.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad

Se presentaron reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo angioedema y urticaria (cada uno $\leq 0,1$ %) en el grupo con Taltz en los estudios clínicos. En el uso posterior a la comercialización de Taltz, se ha reportado anafilaxia, incluyendo casos que conllevaron a la hospitalización. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda Taltz de inmediato e inicie la terapia adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Durante el tratamiento con Taltz, supervise la aparición o exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, incluidas las exacerbaciones, aparecieron con mayor frecuencia en el grupo con Taltz (enfermedad de Crohn 0,1 %, colitis ulcerativa 0,2 %) que en el grupo con placebo (0 %) durante el período de 12 semanas controlado con placebo, en los estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placas.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Taltz, considere completar todas las vacunas apropiadas para la edad del paciente de acuerdo con las guías de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con Taltz. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No existen datos disponibles sobre el uso de Taltz en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado al medicamento. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, Taltz puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Un estudio del desarrollo embrionario y fetal realizado en monos gestantes, en dosis de hasta 19 veces la dosis humana recomendada máxima (MRHD por sus siglas en inglés) no reveló evidencia de daño al feto en desarrollo. Cuando se continuó con la dosis hasta el parto, se observaron muertes neonatales a 1,9 veces la mrhd. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos no-clínicos.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada.

En la población general de los ee.uu., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos:

Datos en animales.

Se realizó un estudio de desarrollo embrionario y fetal en monos cynomolgus a los cuales se les administró ixekizumab. No se observaron malformaciones o toxicidad embriofetal en los fetos de monos gestantes a quienes se les administró ixekizumab semanalmente, mediante inyección subcutánea durante la organogénesis hasta el momento próximo al parto, en dosis de hasta 19 veces la mrhd (sobre una base de mg/kg de 50 mg/kg/semana). Ixekizumab atravesó la placenta en monos.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo pre y posnatal, se administró en los monos cynomolgus gestantes dosis subcutáneas semanales de ixekizumab, hasta 19 veces la mrhd, desde el inicio de la organogénesis hasta el parto. Las muertes neonatales se presentaron en las crías de dos monos hembra, a los cuales se les administró ixekizumab hasta 1,9 veces la mrhd (sobre una base de mg/kg de 5 mg/kg/semana) y en las crías de dos monos hembra a los cuales se les administró ixekizumab hasta 19 veces la mrhd (sobre una base de mg/kg de 50 mg/kg/semana). Estas muertes neonatales se atribuyeron a

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



partos prematuros, traumatismos o defectos congénitos. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se observaron efectos relacionados con ixekizumab en el desarrollo funcional o inmunológico de los lactantes, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de ixekizumab en la leche humana, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se detectó ixekizumab en la leche de monos cynomolgus lactantes. Los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, deberían considerarse junto con la necesidad clínica de Taltz por parte de la madre, y así mismo, cualquier posible efecto adverso sobre el lactante a partir de la administración de Taltz o a partir de la afección subyacente materna.

Uso pediátrico

No se han evaluado la seguridad y eficacia de Taltz en pacientes pediátricos (niños menores de 18 años de edad).

Uso geriátrico

De los 4204 sujetos con psoriasis expuestos a Taltz, un total de 301 tenían 65 años o más, y 36 sujetos tenían 75 años o más. Aunque no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre sujetos mayores y menores, la cantidad de sujetos de 65 años y mayores no es suficiente para determinar si responden de manera diferente en comparación con sujetos más jóvenes.

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 versión CDS11SEP2019 PTC V2.0 (17JAN20) allegado mediante radicado No. 20201017757
- Información para Prescribir versión CDS11SEP2019 PTC V2.0 (17JAN20) allegado mediante radicado No. 20201017757

Nuevas indicaciones

Psoriasis en placa:

Taltz está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica:

Taltz está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMES) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Espondiloartritis axial

Ixekizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial activa, que comprende:

Espondiloartritis axial radiográfica

Pacientes adultos con espondiloartritis axial radiográfica activa.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espondiloartritis axial no radiográfica

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

Nueva dosificación / grupo etario:

Taltz se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que Taltz está indicado.

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, luego 80 mg cada 4 semanas.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica en coexistencia de psoriasis en placas, de moderada a grave, use el régimen de dosis para la psoriasis en placas. Taltz se puede administrar solo o en combinación con un medicamento convencional antirreumático modificador de la enfermedad (cDMARD por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta inicial parcial, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuo más allá de las 20 semanas.

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial radiográfica

La dosis recomendada es de 80 mg por inyección subcutánea cada 4 semanas.

Para los pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes al menos a 1 inhibidor de TNF, se puede considerar una dosis de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada es de 80 mg por inyección subcutánea cada 4 semanas.

En la espondiloartritis axial, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (cDMARD) (por ejemplo, sulfasalazina), corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y / o analgésicos pueden usarse durante el tratamiento con Taltz.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis.

La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado Taltz en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 6 a 18 años en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave. No se dispone de datos.



El uso de Taltz en niños menores de 6 años para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave no es relevante.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 2 a menos de 18 años en el tratamiento de la artritis psoriásica (una categoría de artritis idiopática juvenil). No se dispone de datos. El uso de Taltz en niños menores de 2 años para la indicación de artritis psoriásica no es relevante.

Forma de administración
Vía subcutánea.

Antes de la administración, inspeccione visualmente la jeringa prellenada para detectar partículas y decoloración. La jeringa prellenada no debe usarse si está descolorida o turbia, o si hay partículas extrañas presentes. Mantenga la jeringa prellenada lejos del calor directo o la luz.

Taltz se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/jeringa/injector (dispositivo) no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Taltz tras una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. En el prospecto (inserto) se encuentran amplias instrucciones para la administración.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes

Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa)

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

El tratamiento con Taltz está asociado a un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.

Taltz se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante. Si se desarrollan tales infecciones, hacer un seguimiento estrecho e interrumpir Taltz si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz hasta que la infección se resuelva.

Taltz no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema y urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz e iniciar la terapia adecuada.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han notificados casos de *novi* o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se debe tener precaución cuando se prescriba Taltz a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Inmunizaciones

Taltz no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por lo que se considera esencialmente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Taltz en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Taltz en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos *cynomolgus*. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Taltz tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección e infecciones del tracto respiratorio superior (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las RAMs de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 13) se presentan según la clasificación de órganos de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las RAMs se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada RAM se basan en los siguientes criterios:

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Un total de 8953 pacientes han sido tratados con Taltz durante estudios enmascarados y abiertos en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, y otras enfermedades autoinmunes. De éstos, 6343 pacientes se expusieron a Taltz durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19772 paciente-año.

En psoriasis en placas, los datos de los tres estudios de fase III controlados con placebo se agruparon para evaluar la seguridad de Taltz en comparación con placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 3.119 pacientes en total (de los cuales 1.161 pacientes recibieron 80 mg cada 4 semanas (Q4W), 1.167 pacientes recibieron 80 mg cada 2 semanas (Q2W) y 791 pacientes recibieron placebo).

En artritis psoriásica, los datos de dos estudios fase III controlados con placebo se agruparon para evaluar la seguridad de Taltz en comparación con placebo hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento. Un total de 678 pacientes fueron evaluados (de los cuales 229 pacientes recibieron 80 mg cada 4 semanas (Q4W), 225 pacientes recibieron 80 mg cada 2 semanas (Q2W) y 224 pacientes recibieron placebo). El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con Taltz es consistente con el perfil de seguridad de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

En la espondiloartritis axial (axSpA), Taltz se estudió en dos estudios controlados con placebo en espondiloartritis axial radiográfica y un estudio controlado con placebo en espondiloartritis axial no radiográfica. Se estudiaron un total de 868 pacientes (574 pacientes con Taltz y 294 con placebo). Un total de 291 pacientes en estos estudios recibieron Taltz 80 o 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 4 semanas (Q4W). En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial tratados con Taltz Q4W es consistente con el perfil de seguridad en pacientes con psoriasis en placas, con la excepción de la rinitis en axSpA radiográfica y la gripe y la conjuntivitis en axSpA no radiográfica que fueron todos frecuentes.

Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos^a y estudios post comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior ^b
	Frecuentes	Infección por tiña, herpes simple
	Poco frecuentes	Gripe ⁱ , rinitis, candidiasis oral ^d , conjuntivitis ⁱ , celulitis ^e
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia ^g , trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia ^h

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción, eccema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ^f

^a Estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave expuestos a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo hasta las 12 semanas de duración del tratamiento, o en pacientes con artritis psoriásica activa expuestos a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo hasta las 24 semanas de duración del tratamiento; y espondiloartritis axial incluyendo espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica expuestas a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo por hasta 16 semanas de duración del tratamiento.

^b Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior

^c El herpes simple (mucocutáneo) se define como eventos con los términos preferidos de herpes oral, herpes simple, herpes genital, dermatitis por herpes, y herpes simple genital

^d La candidiasis oral definida como eventos con los términos preferentemente utilizados candidiasis oral e infección fúngica oral

^e Celulitis incluye celulitis del oído externo y estafilocócica, y erisipela

^f En los estudios de psoriasis en placas, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en sujetos con un peso corporal <60 kg comparadas con el grupo con un peso corporal ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo de pacientes con un peso corporal ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no requirió un mayor número de interrupciones del tratamiento ni en los estudios de psoriasis en placas ni en los de artritis psoriásica

^g Basado en eventos adversos notificados

^h Basado en estudios post comercialización

ⁱ Las reacciones adversas de los estudios clínicos en pacientes tratados con ixekizumab en psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica fueron similares a excepción de la frecuencia de gripe (frecuente) y de conjuntivitis (frecuente) en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial no radiográfica, y rinitis (frecuente) en espondiloartritis axial radiográfica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

(De acuerdo a los datos de reacciones adversas de 4.204 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave [4.729,7 pacientes-años] y 1.117 pacientes con artritis psoriásica activa [1.050,6 pacientes- años] y 929 pacientes con espondiloartritis axial [1336.2 pacientes-años] que han recibido al menos una dosis de ixekizumab.)

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección más frecuentes fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no conllevaron a la interrupción de Taltz.



Infecciones

En el período controlado por placebo, de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas, se notificaron infecciones en el 27.2 % de los sujetos tratados con Taltz hasta las 12 semanas en comparación con el 22.9 % de los sujetos tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Se produjeron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los sujetos tratados con Taltz y en 3 (0,4 %) de los sujetos tratados con placebo. Las infecciones se notificaron durante todo el período del tratamiento en el 52.8% de los pacientes tratados con Taltz (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con Taltz (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Valoración en laboratorio de neutropenia y trombocitopenia.

En los estudios de psoriasis en placas, el 9% de los pacientes que recibieron Taltz desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm³.

Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron Taltz, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de Taltz. El 3% de los pacientes expuestos a Taltz pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre ≥ 75.000 células/mm³ a < 150.000 células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17% de los pacientes con psoriasis en placas tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con Taltz tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11% de los pacientes tratados con Taltz con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8% tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco.

Espondiloartritis axial: en pacientes con espondiloartritis axial radiográfica tratados con Taltz en el régimen de dosificación recomendado hasta 16 semanas, 10 pacientes (5,2%) desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y 3 pacientes (1,5%) tuvieron anticuerpos neutralizantes. En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica tratados con Taltz en el régimen de dosificación recomendado durante hasta 52 semanas, 5 pacientes (8,9%) desarrollaron anticuerpos antifármaco, todos los cuales fueron a títulos bajos; ningún paciente tenía anticuerpos neutralizantes; y no se observó asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de Taltz en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

Sustratos de citocromo P450

Los resultados de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con fármacos metabolizados por CYP3A4 (p. ej. midazolam), CYP2C9 (p. ej. warfarina), CYP2C19 (p. ej. omeprazol), CYP1A2 (p. ej. cafeína) o CYP2D6 (p. ej. dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estos fármacos.

No se observó interacción cuando Taltz se administró de forma concomitante con metotrexato (MTX) y/o corticosteroides en pacientes con artritis psoriásica.

El aclaramiento farmacológico de ixekizumab no se vio afectado por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINEs o cDMARD (p. ej. sulfasalazina y metotrexato) en pacientes con espondiloartritis axial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que con relación a la indicación “Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.”, el interesado debe allegar resultados discriminados de la eficacia en grupo de pacientes seleccionados con resonancia magnética positiva comparado con el grupo de pacientes seleccionados con prueba PCR positiva.

Con relación a la indicación espondiloartritis axial radiográfica, la Sala recomienda aprobarla únicamente así:

Espondiloartritis axial radiográfica

Pacientes adultos con espondiloartritis axial radiográfica activa quienes no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

Adicionalmente, 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 contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa)

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

El tratamiento con Taltz está asociado a un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.

Taltz se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante. Si se desarrollan tales infecciones, hacer un seguimiento estrecho e interrumpir Taltz si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz hasta que la infección se resuelva.

Taltz no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema y urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz e iniciar la terapia adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han notificados casos de novo o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se debe tener precaución cuando se prescriba Taltz a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Inmunizaciones

Taltz no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por lo que se considera esencialmente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Taltz en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Taltz en el embarazo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Taltz tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección e infecciones del tracto respiratorio superior (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las RAMs de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 13) se presentan según la clasificación de órganos de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las RAMs se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada RAM se basan en los siguientes criterios: 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 ($< 1/10.000$).

Un total de 8953 pacientes han sido tratados con Taltz durante estudios enmascarados y abiertos en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, y otras enfermedades autoinmunes. De éstos, 6343 pacientes se expusieron a Taltz durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19772 paciente-año.

En psoriasis en placas, los datos de los tres estudios de fase III controlados con placebo se agruparon para evaluar la seguridad de Taltz en comparación con placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 3.119 pacientes en total (de los cuales 1.161 pacientes recibieron 80 mg cada 4 semanas (Q4W), 1.167 pacientes recibieron 80 mg cada 2 semanas (Q2W) y 791 pacientes recibieron placebo).

En artritis psoriásica, los datos de dos estudios fase III controlados con placebo se agruparon para evaluar la seguridad de Taltz en comparación con placebo hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento. Un total de 678 pacientes fueron evaluados (de los cuales 229 pacientes recibieron 80 mg cada 4 semanas (Q4W), 225 pacientes recibieron 80 mg cada 2 semanas (Q2W) y 224 pacientes recibieron placebo). El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con Taltz es consistente con el perfil de seguridad de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En la espondiloartritis axial (axSpA), Taltz se estudió en dos estudios controlados con placebo en espondiloartritis axial radiográfica y un estudio controlado con placebo en espondiloartritis axial no radiográfica. Se estudiaron un total de 868 pacientes (574 pacientes con Taltz y 294 con placebo). Un total de 291 pacientes en estos estudios recibieron Taltz 80 o 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 4 semanas (Q4W). En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial tratados con Taltz Q4W es consistente con el perfil de seguridad en pacientes con psoriasis en placas, con la excepción de la rinitis en axSpA radiográfica y la gripe y la conjuntivitis en axSpA no radiográfica que fueron todos frecuentes.

Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos y estudios post comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior ^b
	Frecuentes	Infección por tiña, herpes simple
	Poco frecuentes	Gripe ⁱ , rinitis, candidiasis oral ^d , conjuntivitis ⁱ ,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia ^j , trombocitopenia ^g
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia ^h
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción, eccema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ^f

^a Estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave expuestos a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo hasta las 12 semanas de duración del tratamiento, o en pacientes con artritis psoriásica activa expuestos a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo hasta las 24 semanas de duración del tratamiento; y espondiloartritis axial incluyendo espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica expuestas a ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W o placebo por hasta 16 semanas de duración del tratamiento.



^b Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior

^c El herpes simple (mucocutáneo) se define como eventos con los términos preferidos de herpes oral, herpes simple, herpes genital, dermatitis por herpes, y herpes simple genital

^d La candidiasis oral definida como eventos con los términos preferentemente utilizados candidiasis oral e infección fúngica oral

^e Celulitis incluye celulitis del oído externo y estafilocócica, y erisipela

^f En los estudios de psoriasis en placas, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en sujetos con un peso corporal <60 kg comparadas con el grupo con un peso corporal

≥ 60 kg (25 % vs. 14 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo de pacientes con un peso corporal ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no requirió un mayor número de interrupciones del tratamiento ni en los estudios de psoriasis en placas ni en los de artritis psoriásica ^g Basado en eventos adversos notificados

^h Basado en estudios post comercialización

ⁱ Las reacciones adversas de los estudios clínicos en pacientes tratados con ixekizumab en psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica fueron similares a excepción de la frecuencia de gripe (frecuente) y de conjuntivitis (frecuente) en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial no radiográfica, y rinitis (frecuente) en espondiloartritis axial radiográfica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

(De acuerdo a los datos de reacciones adversas de 4.204 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave [4.729,7 pacientes-años] y 1.117 pacientes con artritis psoriásica activa [1.050,6 pacientes- años] y 929 pacientes con espondiloartritis axial [1336.2 pacientes-años] que han recibido al menos una dosis de ixekizumab.)

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección más frecuentes fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no conllevaron a la interrupción de Taltz.

Infecciones

En el período controlado por placebo, de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas, se notificaron infecciones en el 27.2 % de los sujetos tratados con Taltz hasta las 12 semanas en comparación con el 22.9 % de los sujetos tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Se produjeron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los sujetos tratados con Taltz y en 3 (0,4 %) de los sujetos tratados con placebo. Las infecciones se notificaron durante todo el período del tratamiento en el 52.8% de los pacientes tratados con Taltz (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con Taltz (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Valoración en laboratorio de neutropenia y trombocitopenia.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de psoriasis en placas, el 9% de los pacientes que recibieron Taltz desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm³.

Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron Taltz, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de Taltz. El 3% de los pacientes expuestos a Taltz pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre ≥ 75.000 células/mm³ a < 150.000 células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17% de los pacientes con psoriasis en placas tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con Taltz tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11% de los pacientes tratados con Taltz con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8% tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco.

Espondiloartritis axial: en pacientes con espondiloartritis axial radiográfica tratados con Taltz en el régimen de dosificación recomendado hasta 16 semanas, 10 pacientes (5,2%) desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y 3 pacientes (1,5%) tuvieron anticuerpos neutralizantes. En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica tratados con Taltz en el régimen de dosificación recomendado durante hasta 52 semanas, 5 pacientes (8,9%) desarrollaron anticuerpos antifármaco, todos los cuales fueron a títulos bajos; ningún paciente tenía anticuerpos neutralizantes; y no se observó asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

No se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de Taltz en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

Sustratos de citocromo P450

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con fármacos metabolizados por CYP3A4 (p. ej. midazolam), CYP2C9 (p. ej. warfarina), CYP2C19 (p. ej. omeprazol), CYP1A2 (p. ej. cafeína) o CYP2D6 (p. ej. dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estos fármacos.

No se observó interacción cuando Taltz se administró de forma concomitante con metotrexato (MTX) y/o corticosteroides en pacientes con artritis psoriásica.

El aclaramiento farmacológico de ixekizumab no se vio afectado por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINEs o cDMARD (p. ej. sulfasalazina y metotrexato) en pacientes con espondiloartritis axial.

3.4.2.5. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20201020859
Fecha : 04/02/2020
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones: - adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo. - adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico. - adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM). - adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias: contraindicaciones: el uso combinado de bleomicina y adcetris® por toxicidad pulmonar." advertencias y precauciones: aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP) casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar. Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado. Neuropatía periférica tanto sensorial como motora pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥ 1 semana) síndrome de lisis tumoral síndrome Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica, complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con adcetris. Hepatotoxicidad: se han

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 8.0 allegado mediante radicado No. 20201020859
- Información para Prescribir versión CCDS 8.0 allegado mediante radicado No. 20201020859

Nuevas indicaciones:

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+, tras al menos, un tratamiento sistémico.

Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado

Adcetris® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de pacientes con HL previamente no tratado.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

LPCT previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] y prednisona [P]; [CHP]) es de 1,8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en 6 a 8 ciclos.

Se recomienda profilaxis primaria con soporte de un factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comienzan con la primera dosis.

Ver la información del producto de los agentes de quimioterapia que se administran en combinación con Adcetris® para el tratamiento de pacientes con LPCT sin tratamiento previo.

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LCCT

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r/r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Método de administración:

Dosificación en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal y Hepática

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de combinación

Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos. No hay experiencia en ensayos clínicos que utilicen Adcetris® en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, donde la bilirrubina total es $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que se deba al síndrome de Gilbert) o la aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) sea > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su elevación puede atribuirse razonablemente a la presencia de LH en el hígado.

Monoterapia

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben controlarse de cerca para detectar eventos adversos.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en farmacocinética y en estudios clínicos.

Pacientes ancianos

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de 65 años o más son las mismas que para los adultos. Los datos actualmente disponibles se describen a continuación en efectos indeseables, farmacocinética y estudios clínicos.

Modificación y/o discontinuación de la dosis:

Modificación de dosis y/o discontinuación de dosis

Continúe el tratamiento mientras el beneficio para el paciente permanezca y tolere la terapia. Consultar a continuación las recomendaciones en caso de neuropatía periférica y neutropenia.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, ver la Tabla 1 y Tabla 2 para obtener las recomendaciones apropiadas en caso de monoterapia y terapia de combinación, respectivamente.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada con monoterapia

Gravedad de la neuropatía sensorial o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 3 (interferencia con las actividades de la vida diaria)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 1 o a la inicial, luego reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a la parálisis)	Descontinuar el tratamiento

*Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v3.0; consultar neuropatía: motora, neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Tabla 2: Recomendaciones de dosificación para la neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o exacerbante durante la terapia de combinación

Gravedad de la Neuropatía periférica sensorial o motora (Signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE*])	Modificación de la dosis y régimen	
	Terapia de combinación con AVD	Terapia de combinación con CHP
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de los reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y régimen	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas	Neuropatía sensorial: continuar el tratamiento al mismo nivel de dosis Neuropatía motora: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas

Grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria))	Retirar el tratamiento con brentuximab vedotina hasta que la toxicidad regrese a ≤ grado 2, luego reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Considerar la modificación de la dosis de otros agentes neurotóxicos, según la información del producto	Neuropatía sensorial: reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que incapacita o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a parálisis)	Descontinuar el tratamiento	Descontinuar el tratamiento

*Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03; consultar neuropatía: motora; neuropatía: sensorial y dolor neuropático

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Ver la Tablas 3 y 4 a continuación para obtener las recomendaciones de dosificación adecuadas en casos de monoterapia y politerapia, respectivamente.

Tabla 3: Recomendaciones de dosificación para neutropenia nueva o agravada

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^a])	Modificación del régimen de dosificación Monoterapia
Grado 1 (<LIN - 1500/mm ³ <LIN – 1,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /L)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 3 (<1000 - 500/mm ³ <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /L)	Retirar la dosis hasta que la toxicidad vuelva a ≤ Grado 2 o a la inicial y luego reanudar el tratamiento con la misma dosis y régimen ^b . Considerar el uso de G-CSF o GM-CSF en ciclos posteriores para pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad

^a Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos

- Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), v3.0; consultar Neutrófilos/granulocitos
- ^b Los pacientes que desarrollan linfopenia Grado 3 o 4 pueden continuar el tratamiento del estudio sin interrupción.

Tabla 4: Recomendaciones de dosificación para Neutropenia nueva o agravada durante la terapia de combinación

Grado de severidad de la neutropenia (Signos y síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^a])	Modificación del régimen de dosificación
Grado 1 (<LIN - 1500/mm ³ , <LIN – 1,5 × 10 ⁹ /L) o Grado 2 (<1500 - 1000/mm ³ , <1,5 – 1,0 × 10 ⁹ /L) Grado 3 (<1000 - 500/mm ³ , <1,0 – 0,5 × 10 ⁹ /L) o Grado 4 (<500/mm ³ , <0,5 × 10 ⁹ /L)	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que recibieron politerapia, comenzando con la primera dosis. Continuar con la misma dosis y régimen. <i>Administrar profilaxis con G-CSF para los ciclos posteriores en pacientes que no reciben profilaxis primaria con G-CSF.</i>

G-CSF=factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF= factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; LIN = límite inferior de la normalidad; NCI-CTCAE=Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer
Descripción abreviada de CTCAE; clasificación según los CTCAE del NCI, v4.03

Nuevas precauciones o advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La infección por virus JC (JCV) que produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte puede ocurrir en pacientes tratados con Adcetris®. Se ha notificado PML en pacientes que recibieron Adcetris® después de recibir múltiples regímenes de quimioterapia anteriores. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación de JCV latente y es a menudo mortal.

Los signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran pueden ser sugestivos de LMP. La dosificación de Adcetris® debe realizarse para cualquier caso sospechoso de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye la consulta de neurología, imágenes de resonancia magnética cerebral con realce de gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo en búsqueda de ADN de JCV mediante reacción en cadena de la polimerasa o biopsia cerebral en búsqueda de evidencia de JCV. La dosificación de Adcetris® debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Toxicidad Pulmonar

Se han notificado casos de toxicidad pulmonar, incluida neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), algunos con desenlaces mortales, en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque no se ha establecido una asociación causal con Adcetris®, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (p. ej., tos, disnea), debe realizarse una

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluación diagnóstica inmediata y los pacientes deben recibir el tratamiento adecuado. Considere retener la dosificación de Adcetris® durante la evaluación y hasta la mejora de los síntomas.

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteriemia y sepsis/choque séptico (incluidos los desenlaces mortales) en pacientes tratados con Adcetris®. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento en cuanto a la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o virales.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe interrumpir la infusión y se debe instituir el manejo médico adecuado. Los pacientes que han experimentado una reacción anterior relacionada con la infusión deben ser premedicados para las infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofén), un antihistamínico y un corticosteroide.

Se ha reportado anafilaxia con Adcetris®. Vigilar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión. Si ocurre anafilaxia, discontinuar inmediatamente la administración de Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada. Existen datos limitados con el retratamiento de pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica con Adcetris®.

Neuropatía periférica

Adcetris® puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es típicamente acumulativa y generalmente reversible. En ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron resolución o mejoría de algunos de sus síntomas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, tales como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o agravada pueden requerir un retraso y un cambio en la dosis de Adcetris® o la discontinuación de su uso. El aplazamiento de la dosis o una reducción subsiguiente o discontinuación de Adcetris® parecieron mitigar la neuropatía.

Toxicidad Hematológica

Se puede presentar anemia de grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril en el tratamiento con Adcetris®. Se deben monitorear los recuentos sanguíneos totales antes de la administración de cada dosis de Adcetris®. Se debe vigilar de cerca la aparición de fiebre en los pacientes. Si se desarrolla neutropenia Grado 3 o 4, manéjese según se requiera mediante modificación o discontinuación de la dosis. En el tratamiento de pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo o LPCT sin tratamiento previo, se recomienda la profilaxis primaria con G-CSF para todos los pacientes que inician la primera dosis.

Hiperglucemia

La hiperglucemia se ha notificado en los ensayos clínicos con Adcetris® y se presenta con una mayor frecuencia en pacientes con diabetes o un índice de masa corporal elevado. Si se desarrolla hiperglucemia, controlar la glucemia del paciente y administrar tratamiento antidiabético, según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con Adcetris®. Los pacientes con tumores de rápida proliferación y alta carga tumoral están en riesgo de síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar las medidas apropiadas.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) han sido reportados con Adcetris®. Se han reportado desenlaces mortales. Si ocurre SJS o TEN, discontinuar Adcetris® y administrar la terapia médica apropiada.

Complicaciones Gastrointestinales

Se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), incluida la obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces mortales, en pacientes tratados con Adcetris®. Se reportaron algunos casos de perforaciones gastrointestinales en pacientes con afectación gastrointestinal del linfoma subyacente. En el caso de síntomas gastrointestinales nuevos o de empeoramiento de los mismos, realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en forma de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con Adcetris®. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluidos desenlaces mortales. Las enfermedades hepáticas, comorbilidades y los medicamentos concomitantes preexistentes también pueden aumentar el riesgo. La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente en pacientes que reciben Adcetris®. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad pueden requerir un retraso, cambio en la dosis o discontinuación de Adcetris®.

Uso durante el embarazo

Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Nuevas reacciones adversas:

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, sALCL y CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores y neutropenia.

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al medicamento en el 12 % de los pacientes. La frecuencia de reacciones adversas graves únicas al medicamento fue $\leq 1\%$.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados nuevamente con Adcetris® (SGN35-006) fueron consistentes con los observados en los estudios fundamentales combinados de fase 2, con la excepción de la neuropatía motora periférica, que presentó una mayor incidencia (28 % vs 9 % En los estudios fundamentales de fase 2) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios fundamentales combinados de fase 2.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia que se administran en

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

combinación con Adcetris® (doxorubicina, vinblastina y dacarbacina [AVD]; o ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona [CHP]) para el tratamiento de pacientes con LH sin tratamiento previo, o LPCT sin tratamiento previo, respectivamente), consultar la información del producto.

En los estudios de Adcetris® como politerapia en 662 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo (C25003) y en 223 pacientes con LPCT sin tratamiento previo (SGN35-014), las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, fatiga, pirexia, alopecia, anemia y disminución de peso.

En los estudios de Adcetris® como politerapia se presentaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en 34 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves que se presentaron en ≥2 % de los pacientes incluyeron neutropenia febril (15 %), pirexia (5 %), neutropenia (3 %), neumonía (2 %) y sepsis (2 %).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad).

Las reacciones adversas de Adcetris® se enuncian según la Clase de Órganos y Sistemas y Término Preferente del MedDRA (consultar la Tabla 5). Dentro de cada Clase de Órganos y Sistemas, las reacciones adversas aparecen en categorías de frecuencia de: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100).

Tabla 3. Reacciones adversas de Adcetris®

Clase de órganos y sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (politerapia)
Trastornos de Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infecciones *, Infección de las vías respiratorias superiores	Infecciones *, Infección de las vías respiratorias superiores
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia	Neutropenia* ¹²² , anemia, neutropenia febril
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuentes	Neutropenia febril	
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Muy frecuentes		Disminución del apetito
Frecuentes	Hiperglucemia ¹²³	Hiperglucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora* ¹²⁴ , mareos
Frecuentes	Mareos	
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, <u>estomatitis</u> , dolor abdominal

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada, alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Erupción *, prurito	Alopecia, sarpullido* ¹²⁵
Frecuentes	Alopecia	Prurito
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, <u>mialgia</u> , dolor de espalda
Frecuentes	Dolor de espalda	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuentes	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión* ¹²⁶ , escalofríos
Exploraciones Complementarias		
Muy frecuentes	Peso disminuido	Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes		Insomnio

* Representa la agrupación de términos preferentes

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección.

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluidos desenlaces mortales)
- Toxicidad pulmonar (incluidos desenlaces mortales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluidos desenlaces mortales)
- Reacciones relacionadas con la infusión, incluida anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas, incluida neutropenia febril
- Hiperglucemia
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluidos desenlaces mortales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluidos desenlaces mortales)
- Hepatotoxicidad (incluidos desenlaces mortales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluidos desenlaces mortales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considerar el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones



Monoterapia

Eventos adversos condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 24 % de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes discontinuaron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a neutropenia.

Terapia de combinación

En los estudios de Adcetris® en politerapia, los eventos adversos llevaron a la discontinuación de uno o varios medicamentos del estudio en el 10 % de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la administración de uno o más medicamentos del estudio en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial (5 %).

Modificaciones de la dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos de la dosis en 14 % de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en 17 % de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en 15 % de los pacientes.

Terapia de combinación

En los estudios de Adcetris® en politerapia, la neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 19 % y 7 % de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento de los pacientes requirió una reducción en la dosis de uno o más medicamentos del estudio para neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.

En los estudios de Adcetris® en politerapia, la neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 1 % de los pacientes.¹⁴⁴ La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis de uno o más medicamentos del estudio en 17 % de los pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes se sometieron a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes cuyos resultados de los análisis arrojaron resultados positivos o negativos de forma transitoria.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®.

Nuevas interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La coadministración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4 y P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP3A4 e inhibidores de P-gp de forma concomitante con Adcetris®, deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.



La coadministración de Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris®, no alteró el metabolismo del midazolam; por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los medicamentos que metabolizan las enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris® en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina fueron similares a las de la monoterapia.

La administración concomitante de Adcetris® no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbacina.

Ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona

Las características farmacocinéticas séricas y plasmáticas de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris® en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona fueron similares a las de la monoterapia.

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

1. La tendencia en desenlaces desfavorables en pacientes clasificados como ECOG-2 al inicio del estudio.
2. Efecto nulo en pacientes clasificados IPI 4-5 al inicio del estudio

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe:

Precisar si las anteriores consideraciones implican o no restricciones o limitaciones para establecer la indicación.

Informar si tiene estudios adicionales en curso o tiene contemplado hacer estudios post comercialización para confirmar la efectividad del medicamento.

3.4.2.6. FABRAZYME 5 mg

Expediente : 19951125
Radicado : 20201024709
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 5mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión (véase advertencias: reacciones asociadas con la infusión). Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme (véase reacciones adversas: inmunogenia).

Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE (véase precauciones: pruebas de laboratorio), y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos ige específicos contra fabrazyme (véase estudios clínicos). De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente El tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme (véase reacciones adversas). Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión local 02 Revisión Enero 2020 allegado bajo radicado No. 20201024709
- Información para Prescribir allegado bajo radicado No. 20201024709

Nuevas indicaciones:

El uso de Fabrazyme (Agalsidasa beta) está indicado en pacientes con inicio temprano de la enfermedad de Fabry. Para pacientes con enfermedad de Fabry de inicio tardío con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado ajusta la indicación conforme a lo solicitado en el llamado a revisión de oficio emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.8.

De otra parte, la Sala solicita al interesado eliminar la frase “Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares” del texto de indicaciones, por cuanto esta corresponde a efectos que resultan del mecanismo de acción. Dicha frase podrá ser incluida en otra sección de la información farmacológica, mas no en la indicación.

Por último, la Sala considera que el interesado debe allegar la información para prescribir ajustada al presente concepto.

3.4.2.7. FABRAZYME 35 mg

Expediente : 19951126
Radicado : 20201024697
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 35mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión (véase advertencias: reacciones asociadas con la infusión). Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme (véase reacciones adversas: inmunogenia).

Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE (véase precauciones: pruebas de laboratorio), y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos ige específicos contra Fabrazyme (véase estudios clínicos). De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente El tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que

Se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres (véase precauciones: efectos en las mujeres), así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en La leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo.

Advertencias

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme (véase reacciones adversas). Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión,

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

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 local 02 Revisión Enero 2020 allegado bajo radicado No. 20201024697
- Información para Prescribir allegado bajo radicado No. 20201024697

Nuevas indicaciones:

El uso de Fabrazyme (Agalsidasa beta) está indicado en pacientes con inicio temprano de la enfermedad de Fabry. Para pacientes con enfermedad de Fabry de inicio tardío con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral.

Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado ajusta la indicación conforme a lo solicitado en el llamado a revisión de oficio emitido en el Acta No. 13 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.8.

De otra parte, la Sala solicita al interesado eliminar la frase “Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares.” del texto de indicaciones, por cuanto ésta corresponde a efectos que resultan del mecanismo de acción. Dicha frase podrá ser incluida en otra sección de la información farmacológica, mas no en la indicación.

Por último, la Sala considera que el interesado debe allegar la información para prescribir ajustada al presente concepto.

3.4.2.8. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201037501
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

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, 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 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.

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)

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 imágenes 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 discontinuar 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 discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 después 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 CCR 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.

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
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 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 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 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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 012020 allegado mediante radicado No. 20201037501
- Información para Prescribir versión 012020 allegado mediante radicado No. 20201037501

Nuevas indicaciones:

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 carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), no escamoso metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ 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.

Acta No. 09 de 2020 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.

Cáncer de Cérvix
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥1) según lo determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia.

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 / grupo etario:

General
Selección de Pacientes
Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o

Cáncer de Cérvix
Seleccione los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de la expresión positiva de PD L1 en:

- NSCLC avanzado o metastásico.
- Cáncer de cérvix recurrente o metastásico

Dosis Recomendada
KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.
La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con 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, se puede considerar un aumento 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.

Modificaciones de la dosis
No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
---------------------	-----------	--------------------------

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Neumonitis mediada	inmuno-	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 mediada	Inmuno-	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 mediada	Inmuno-	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 inmuno-mediadas		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 mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran en la continuación de esta tabla.	inmuno-	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
		AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar Permanentemente
		Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar Permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)		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 inmuno-mediadas		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 grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	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 la 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 un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥10 veces LSN o >3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- 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 mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución 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 utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en 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 fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

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 más 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 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 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 discontinuar 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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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 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 corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o 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.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de 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 para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar 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, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso postcomercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso postcomercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

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. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (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 después 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 CCR 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 infusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

reacción leve o moderada 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 fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron 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 mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 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 mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	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 pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y 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 insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de KEYTRUDA

en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta 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%) suspendió 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 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 ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	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 ≥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 ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	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 ≥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 con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

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 previamente tratados con NSCLC 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 Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	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 ≥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 ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino (Diferencia entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	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 carcinoma urotelial o cáncer de cérvix, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT> 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.



Experiencia postcomercialización

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

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.

3.4.2.9. DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20191113662 / 20201057371
Fecha : 11/03/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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: (Del Registro)

Nueva contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRS ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una irr en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



predominante (>5%) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron irrs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de IRRS antes del tratamiento con darzalex. Interrumpa la infusión de darzalex para las IRRS de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las IRRS según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las IRRS demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere 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 trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con darzalex en el caso de IRRS que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los rbc's puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014526 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.4.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 14 NOVIEMBRE 2019 allegado mediante radicado No. 20201057371
- Información para prescribir Versión CCDS 14 NOVIEMBRE 2019 allegado mediante radicado No. 20201057371

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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.

Nueva dosificación / grupo etario:

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 (ver sección *Medicamentos concomitantes recomendados* a continuación).

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.
- 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
<u>Semanas 1 a 8</u>	<u>Semanalmente (8 dosis en total)</u>
<u>Semanas 9 a 24^a</u>	<u>Cada dos semanas (8 dosis en total)</u>
<u>Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad^b</u>	<u>Cada cuatro semanas</u>

^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™.

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)

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. 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 RRI's a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

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™.



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.

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.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis.

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.

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.

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.

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.

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™ (16 mg/kg)

	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.

- 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:

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 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 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*

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>DRd (N=364)</u>		
	<u>Cualquier grado (%)</u>	<u>Grado 3 (%)</u>	<u>Grado 4 (%)</u>
<u>Reacciones de infusión^a</u>	<u>41</u>	<u>2</u>	<u><1</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Diarrea</u>	<u>57</u>	<u>7</u>	<u>0</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>41</u>	<u>1</u>	<u><1</u>
<u>Náusea</u>	<u>32</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Vómito</u>	<u>17</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Edema periférico^b</u>	<u>41</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Fatiga</u>	<u>40</u>	<u>8</u>	<u>0</u>
<u>Dolor de espalda</u>	<u>34</u>	<u>3</u>	<u><1</u>
<u>Astenia</u>	<u>32</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Pirexia</u>	<u>23</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Escalofríos</u>	<u>13</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^c</u>	<u>52</u>	<u>2</u>	<u><1</u>
<u>Bronquitis^d</u>	<u>29</u>	<u>3</u>	<u>0</u>
<u>Neumonía^e</u>	<u>26</u>	<u>14</u>	<u>1</u>
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>18</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u>			
<u>Disminución del apetito</u>	<u>22</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Hiperglucemia</u>	<u>14</u>	<u>6</u>	<u>1</u>
<u>Hipocalcemia</u>	<u>14</u>	<u>1</u>	<u><1</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>			
<u>Espasmos musculares</u>	<u>29</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>			
<u>Neuropatía sensorial periférica</u>	<u>24</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Dolor de cabeza</u>	<u>19</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Parestesia</u>	<u>16</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Disnea^f</u>	<u>32</u>	<u>3</u>	<u><1</u>
<u>Tos^g</u>	<u>30</u>	<u><1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión^h</u>	<u>13</u>	<u>6</u>	<u><1</u>

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>Rd (N=365)</u>		
	<u>Cualquier grado (%)</u>	<u>Grado 3 (%)</u>	<u>Grado 4 (%)</u>
<u>Reacciones de infusión^a</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	46	4	0
Estreñimiento	36	<1	0
Náusea	23	1	0
Vómito	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	33	1	0
Fatiga	28	4	0
Dolor de espalda	26	3	<1
Astenia	25	3	<1
Pirexia	18	2	0
Escalofríos	2	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^c	36	2	<1
Bronquitis ^d	21	1	0
Neumonía ^e	14	7	1
Infección del tracto urinario	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	15	<1	<1
Hiperglucemia	8	3	1
Hipocalcemia	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	15	0	0
Dolor de cabeza	11	0	0
Parestesia	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea ^f	20	1	0
Tos ^g	18	0	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^h	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, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, 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 ≥ 10% de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades 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 de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0
Trombocitopenia	67	6	3
Leucopenia	90	30	5
Neutropenia	91	39	17
Linfopenia	84	41	11

	Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	24	0
Trombocitopenia	58	7	4
Leucopenia	82	20	4
Neutropenia	77	28	11
Linfopenia	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 DARZALEX™ 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 (D-VMP) 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 (≥ 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 D-VMP 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 D-VMP 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)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	21	1	< 1
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0
Neumonía ^b	16	12	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	16	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	10	4	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	14	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	28	3	0
Neumonía ^b	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	8	< 1	0
Disnea ^b	5	1	0
Edema pulmonar ^b	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.
Acta No. 09 de 2020 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 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 de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente tabla**.

Las anormalidades 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 de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0
Trombocitopenia	88	27	11
Neutropenia	86	34	10
Linfopenia	85	46	12

	VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	50	21	0
Trombocitopenia	88	26	16
Neutropenia	87	32	11
Linfopenia	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. 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*

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>DVTd (N=536)</u>		
	<u>Cualquier Grado</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 3</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 4</u> <u>(%)</u>
<u>Reacciones de la infusión^a</u>	<u>35</u>	<u>3</u>	<u>< 1</u>

<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Náusea</u>	<u>30</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Vómitos</u>	<u>16</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Pirexia</u>	<u>26</u>	<u>2</u>	<u>≤ 1</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^b</u>	<u>27</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Bronquitis^c</u>	<u>20</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Tos^d</u>	<u>17</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión</u>	<u>10</u>	<u>4</u>	<u>0</u>

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>VTd (N=538)</u>		
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 (%)</u>	<u>Grado 4 (%)</u>
<u>Reacciones de la infusión^a</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Náusea</u>	<u>24</u>	<u>2</u>	<u>≤ 1</u>
<u>Vómitos</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Pirexia</u>	<u>21</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^b</u>	<u>17</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Bronquitis^c</u>	<u>13</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Tos^d</u>	<u>9</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Hipertensión	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
---------------------	-----------------	-----------------	-----------------

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^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 por virus sincitial respiratorio, 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 sincicial 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 de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades 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 de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %		
	<u>Cualquier Grado</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Anemia</u>	<u>36</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>81</u>	<u>9</u>	<u>5</u>
<u>Leucopenia</u>	<u>82</u>	<u>14</u>	<u>10</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>63</u>	<u>19</u>	<u>14</u>
<u>Linfopenia</u>	<u>95</u>	<u>44</u>	<u>15</u>

	VTd (N=538) %		
	<u>Cualquier Grado</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>
<u>Anemia</u>	<u>35</u>	<u>5</u>	<u>0</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>58</u>	<u>8</u>	<u>3</u>
<u>Leucopenia</u>	<u>57</u>	<u>6</u>	<u>9</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>41</u>	<u>10</u>	<u>9</u>
<u>Linfopenia</u>	<u>91</u>	<u>37</u>	<u>10</u>

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)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	43	5	0
Náusea	24	1	0
Vómito	17	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	35	6	< 1
Pirexia	20	2	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	7	3	0
Neumonía ^b	19	10	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	13	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	30	0	0
Disnea	21	3	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	25	3	0
Náusea	14	0	0
Vómito	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	28	2	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	1	0
Neumonía ^b	15	7	2

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Infección de las vías respiratorias superiores ^b	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	15	0	0
Disnea	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 de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades 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 de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003		
	DRd (N=283) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0
Trombocitopenia	73	7	6
Neutropenia	92	36	17
Linfopenia	95	42	10

	Estudio MMY3003		
	Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	19	0
Trombocitopenia	67	10	5
Neutropenia	87	32	8
Linfopenia	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a DARZALEX™ para una mediana de la 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 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)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	5	1	1
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	32	3	< 1
Vómito	11	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	22	1	0
Pirexia	16	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	27	0	0
Disnea ^b	21	4	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	2	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	22	1	0
Vómito	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	13	0	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	14	0	0
Disnea ^b	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^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 ≥ 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 de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente tabla**.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004		
	DVd (N=243) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0
Trombocitopenia	90	28	19
Neutropenia	58	12	3
Linfopenia	89	41	7

	Estudio MMY3004		
	Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	56	14	0
Trombocitopenia	85	22	13
Neutropenia	40	5	<1
Linfopenia	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 16 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 16: 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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
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 de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente tabla**.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos 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 ≥ 10% se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (≥ 20%) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a < 1/10), poco común (≥ 1/1000 a < 1/100), rara (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy rara (< 1/10000).

Tabla 18: 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 Nasofaringitis Neumonía **	Muy Común	17	1*
			12	0
			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*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	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		10	1*
	musculo- esquelético			
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 ≥ 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 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%.

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 debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo DARZALEX™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

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.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX™ se incluyeron en la Tabla 19. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥ 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 19, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.

Tabla 19: Reacciones adversas post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes
---	--

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	espontáneos
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 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 ditiotreitol (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.

**3.4.2.10. FLORATIL® 250 mg CAPSULAS
FLORATIL® 250 mg MINI SACHETS**

Expediente : 20019908 / 20042667
Radicado : 20191121098 / 20201030723
20191121104 / 20201030624
Fecha : 17/02/2020
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 250mg de Saccharomyces boulardii
250mg de polvo para suspensión oral de Saccharomyces boulardii contenido en sobre

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Capsula dura

Polvo para suspensión oral

Indicaciones: (Del Registro)

Manejo de la diarrea secundaria debido a cambios en la flora intestinal.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento.

Advertencias: El producto no puede ser administrado conjuntamente en bebidas alcohólicas. Para evitar cualquier colonización en pacientes con catéter venoso central, es necesario tener precauciones especiales al lidiar con estos pacientes, tales como lavarse las manos y no abrir las cápsulas ni los sobres muy cerca de estos pacientes. Se reportaron casos extremadamente raros de candidiasis invasiva, que resultaron muchas veces en pirexia y en cultivo positivo de *saccharomyces*, en pacientes con catéter venoso central, así como en pacientes que no fueron tratados con el *Saccharomyces boulardii*.

En todos los casos los resultados fueron satisfactorios después de la administración del tratamiento antifúngico y cuando era necesario, mediante remoción del catéter.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014669 y 2019015414 respectivamente, emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, 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 contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión Mayo 2019 allegado mediante radicado No. 20191121098 / 20191121104
- Información para prescribir versión Mayo 2019 allegado mediante radicado No. 20191121098 / 20191121104

Nuevas indicaciones

Está indicado para el tratamiento sintomático de las diarreas agudas inespecíficas, como complemento de la rehidratación y en la prevención y tratamiento sintomático de los procesos diarreicos producidos por la administración de antibióticos.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los excipientes. Pacientes con un catéter venoso central. Pacientes en estado crítico o pacientes inmunodeprimidos, debido a un riesgo de fungemia.

Nuevas reacciones adversas:

Los datos sobre reacciones adversas proceden tanto de ensayos clínicos como de la experiencia postcomercialización.

Frecuentes ($>1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), Frecuentes ($>1/100$ a $< 1/10$), Raras ($> 1/10000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($<1/10000$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos no disponibles).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden decreciente de gravedad.

Clase Sistema (terminología MedDRA terminology)	Organo	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo			Reacciones alérgicas: prurito, urticaria, rash cutánea, exantema local o generalizado e angioedema.	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción Anafiláctica o incluso shock	
Trastornos Gastrointestinales		Flatulencia		Estreñimiento
Infecciones e infestaciones			Fungemia en pacientes con un catéter venoso central y en pacientes crítico o inmunocomprometidos (ver sección 4.4)	

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia:
<https://www.invima.gov.co/reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html#reporte-en-línea>

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, 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 contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Está indicado para el tratamiento sintomático de las diarreas agudas inespecíficas, como complemento de la rehidratación y el manejo sintomático de los procesos diarreicos producidos por la administración de antibióticos.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los excipientes. Pacientes con un catéter venoso central. Pacientes en estado crítico o pacientes inmunodeprimidos, debido a un riesgo de fungemia.

Nuevas reacciones adversas:

Los datos sobre reacciones adversas proceden tanto de ensayos clínicos como de la experiencia postcomercialización.

Frecuentes (>1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100), Frecuentes (>1/100 a < 1/10), Raras (> 1/10000 a < 1/1000), Muy raras (<1/10000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos no disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden decreciente de gravedad.

Clase Sistema (terminología MedDRA terminology)	Organo	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo			Reacciones alérgicas: prurito, urticaria, rash cutánea, exantema local o generalizado e angioedema.	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción Anafiláctica o incluso shock	
Trastornos Gastrointestinales		Flatulencia		Estreñimiento
Infecciones e infestaciones			Fungemia en pacientes con un catéter venoso central y en pacientes crítico o inmunocomprometidos (ver sección 4.4)	

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia:
<https://www.invima.gov.co/reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html#reporte-en-línea>
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.2.11. LEMTRADA®

Expediente : 20067976
Radicado : 20201037112 / 20201040058
Fecha : 26/02/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 12mg de Alemtuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Lemtrada® (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Nuevas advertencias y precauciones

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de letrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con letrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, raramente, nefropatías (p. Ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular) y hepatitis autoinmune (HAI).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con letrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a letrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre em han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea. Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con letrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti gbm) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre em a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de letrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti gbm. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento. Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti gbm. Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes. Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con lemttrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemttrada en ensayos clínicos de em a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a lemttrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica. En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con lemttrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos. Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre em. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis autoinmune (HAI)

Se ha reportado hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con lemttrada durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con lemttrada según sea apropiado.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de lemttrada. La mayoría de los pacientes tratados con lemttrada en ensayos clínicos sobre em experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de lemttrada. La incidencia de rai fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica transitoria con inicio a las 48 horas de la infusión de lemtrada.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-LA]) en ensayos clínicos controlados sobre em, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre em, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional. La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados. Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%). También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de hpv en forma anual. Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales. Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB 1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM. se ha informado de meningitis por listeria en los pacientes

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con lemrada. la duración del riesgo incrementado para meningitis por listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por listeria general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. a menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de *Listeria monocytogenes*. Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de lemrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada. Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de lemrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de em de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de lemrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión. No hay datos disponibles acerca de la asociación de lemrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de vhb y/o vhc antes del inicio de lemrada, y se debe ejercer precaución al recetar lemrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con lemrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con lemrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con lemrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con lemrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular: en la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de lemrada.

Disección arterial cervicocefálica: en la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de lemrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con em tratados con lemrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con lemrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de lemrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de lemrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con lemrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con lemrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con lemrada. No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con lemrada en ensayos clínicos controlados sobre em y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con em que han recibido un ciclo de lemrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Ai igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con lemrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con lemrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con lemrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con lemrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

"CBC con diferencial (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"prueba de función de la tiroides, como el nivel de tsh (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados acerca del uso de lemrada en mujeres embarazadas. Lemrada se debe administrar durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; alemtuzumab también puede atravesar la barrera placentaria y, por lo tanto, puede representar un riesgo potencial para el feto. Se desconoce si alemtuzumab

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciben un ciclo de tratamiento con lemrada y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento.

La enfermedad de tiroides conlleva riesgos especiales en mujeres embarazadas. Si no se recibe un tratamiento para el hipotiroidismo durante el embarazo, existe un mayor riesgo de sufrir un aborto espontáneo y efectos fetales, como retraso mental y enanismo. En las madres con enfermedad de graves, los anticuerpos receptores de las hormonas maternas estimulantes de la tiroides pueden transferirse al feto en desarrollo y pueden provocar la enfermedad de graves neonatal pasajera.

Trabajo de parto y parto
Sin especificaciones.

Lactancia

Lemtrada se detectó en la leche y las crías lactantes de ratones hembra a quienes se les administraron 10 mg/kg de lemrada durante 5 días consecutivos después del parto. Se desconoce si lemrada se excreta en la leche humana. Ya que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra lemrada a una mujer que está amamantando. Se debe discontinuar el amamantamiento durante cada ciclo de tratamiento con lemrada y durante 4 meses después de la última infusión de cada ciclo de tratamiento.

Grupos o situaciones especiales
Grupos especiales

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de lemrada en pacientes pediátricos con em menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de lemrada no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si su respuesta es diferente a la de sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado lemrada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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
- Inserto Versión 7 según CCDS V.14 LRC del 5 de noviembre de 2019. Revisión Local: Enero 2020 allegado mediante radicado No. 20201037112
- Información para Prescribir Versión 7 según CCDS V.14 LRC del 5 de noviembre de 2019. Revisión Local: Enero 2020 allegado mediante radicado No. 20201037112

Nuevas indicaciones:

LEMTRADA (alemtuzumab) está indicado como una terapia modificadora de enfermedad en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con enfermedad altamente activa a pesar de un tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia de modificadora de la enfermedad (DMT) o
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas al gadolinio en la RM (resonancia magnética) cerebral o un aumento significativo en la carga de la lesión T2 en comparación con una resonancia magnética reciente

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y método de administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos:

- Primer ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del *vial* de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada *vial* está previsto solo para un único uso.

Administre LEMTRADA en un entorno en el que el equipo y el personal estén disponibles para manejar adecuadamente anafilaxia, reacciones graves a la infusión, isquemia miocárdica, infarto de miocardio y reacciones adversas cerebrovasculares.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento.

En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Nuevas contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)
- en pacientes con infección activa grave
- en pacientes con hipertensión no controlada
- en pacientes con antecedentes de disección arterial de las arterias cervicocefálicas
- en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular
- en pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio
- en pacientes con coagulopatía conocida o en tratamiento anticoagulante concomitante

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento, e/ paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar e/ seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con LEMTRADA puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, las cuales pueden ser graves y potencialmente mortales. Las condiciones autoinmunes reportadas incluyen trastornos de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o, rara vez, nefropatías (p. Ej., Enfermedad de la membrana basal anti-glomerular), hepatitis autoinmune (AIH) y hemofilia A adquirida. En el entorno posterior a la comercialización, se han observado pacientes que desarrollan múltiples trastornos autoinmunes después del tratamiento con LEMTRADA. Los pacientes que desarrollan autoinmunidad deben ser evaluados para otras condiciones mediadas por autoinmunidad. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posible aparición posterior de trastornos autoinmunes después del período de monitoreo de 48 meses.

Hemofilia A adquirida

Se han reportado casos de hemofilia A adquirida (anticuerpos anti-factor VIII) tanto en ensayos clínicos como en entornos posteriores a la comercialización. Los pacientes suelen presentar hematomas subcutáneos espontáneos y hematomas superficiales extensos, aunque pueden producirse hematuria, epistaxis, hemorragia gastrointestinal u otros tipos de sangrado. Se debe obtener un panel de coagulopatía que incluya aPTT en todos los pacientes que presenten tales síntomas. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hemofilia A adquirida y se les debe aconsejar que busquen atención médica inmediata si se presenta alguno de estos síntomas.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/año).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (*complete blood counts*, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM. La enfermedad anti-GBM puede conducir a insuficiencia renal que requiere diálisis y / o trasplante si no se trata rápidamente y puede ser mortal si no se trata. Se debe recordar al paciente que debe estar atento a los síntomas que pueda experimentar y buscar ayuda médica inmediata si tiene alguna inquietud.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes requirieron intervención quirúrgica. En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. Después de este período de tiempo, las pruebas deben realizarse en función de los hallazgos clínicos que sugieran disfunción tiroidea o en caso de embarazo.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre EM. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

Se ha reportado casos de hepatitis autoinmune (incluyendo casos fatales y casos que han requerido trasplante de hígado) con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado. Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento inicial y en intervalos mensuales hasta al menos 48 meses después de la última infusión.

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de hepatitis autoinmune y los síntomas relacionados.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de dolor de cabeza, pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente.

Durante el uso post-comercialización, se han informado eventos adversos graves, a veces fatales e impredecibles de varios sistemas de órganos. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica, infarto miocárdico, accidente

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cerebrovascular (incluido accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) y trombocitopenia. Las reacciones podrían ocurrir después de cualquiera de las dosis durante el curso del tratamiento. En la mayoría de los casos, el tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 1 a 3 días después de la infusión de LEMTRADA. Se deberá informar a los pacientes sobre los signos y síntomas, y se les deberá recomendar que busquen atención médica inmediata si ocurre alguno de estos síntomas.

ACV hemorrágico

En pacientes con documentación disponible, se observó que hubo un aumento de la presión arterial desde el inicio antes de la hemorragia. No hubo factores de riesgo obvios en la mayoría de los pacientes.

Isquemia miocárdica e infarto de miocardio

Se observó que en algunos de los pacientes, la presión arterial y / o la frecuencia cardíaca eran temporalmente anormales durante la infusión. No hubo factores de riesgo obvios en la mayoría de los pacientes.

Disección de las arterias cervicocefálicas.

Se han notificado casos de disecciones arteriales cervicocefálicas, incluidas disecciones múltiples, tanto en los primeros días después de la infusión de LEMTRADA como en el primer mes después de la infusión.

Hemorragia alveolar pulmonar

Los casos informados de eventos asociados temporalmente no estaban relacionados con la enfermedad anti-GBM (síndrome de Goodpasture).

Trombocitopenia

La trombocitopenia ocurrió dentro de los primeros días después de la infusión (a diferencia de la PTI). A menudo era autolimitado y relativamente leve, aunque la gravedad y el resultado eran desconocidos en muchos casos.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante y por al menos 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Se debe considerar un tiempo de observación extendido, según corresponda. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Instrucciones de infusión para reducir las reacciones graves asociadas temporalmente con la infusión de LEMTRADA

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluaciones previas a la infusión:

- o Obtenga un ECG basal y signos vitales, incluida la medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Practique pruebas de laboratorio (hemograma completo con diferencial, transaminasas séricas, creatinina sérica, prueba de la función tiroidea y análisis de orina con microscopía).

- Durante la infusión:

- o Realizar un monitoreo continuo / frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el estado clínico general del paciente.

- En caso de un evento adverso severo

- Interrumpa la infusión.

- Evalúe médicamente al paciente guiado por el perfil de eventos adversos de LEMTRADA antes de considerar reiniciar la terapia.

- Proporcione el tratamiento apropiado según sea necesario.

- Considere suspender permanentemente la infusión de LEMTRADA si el paciente muestra síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de un evento adverso grave asociado con la infusión (isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección arterial cervico-cefálica o hemorragia alveolar pulmonar).

- Post-infusión:

Se recomienda la observación de las reacciones a la infusión durante un mínimo de 2 horas después de la infusión de LEMTRADA. Los pacientes con síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de un evento adverso grave asociado temporalmente con la infusión (isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección arterial cervico-cefálica o hemorragia alveolar pulmonar) deben controlarse estrechamente hasta la resolución completa de los síntomas. El tiempo de observación debe extenderse según corresponda. Se debe educar a los pacientes sobre el potencial de inicio tardío de las reacciones asociadas a la infusión y se les debe indicar que informen los síntomas y busquen la atención médica adecuada.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Durante el uso post-comercialización, se ha reportado LHH (incluyendo casos fatales) en pacientes tratados con LEMTRADA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmuno-patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. LHH se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y citopenias. Se relaciona con tasas altas de mortalidad si no se detecta ni se trata en etapa temprana. Se ha informado que los síntomas ocurren de entre pocos meses a cuatro años después de iniciar el tratamiento. Los pacientes deben ser informados de los síntomas de LHH y del tiempo de inicio. Se deberá evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmuno-patológica, y se deberá considerar un diagnóstico de LHH

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif[®] (interferón beta-1^a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre EM, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada.

Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, se observaron infecciones graves en el 2,7 %

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM)

La leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM) es una infección vírica oportunista del cerebro ocasionada por el virus JC (VJC) que, por lo general, solo ocurre en pacientes inmunocomprometidos y que normalmente provoca la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la LPM son distintos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración de la visión y cambios en la forma de pensar, la memoria y la orientación que ocasionan confusión y cambios en la personalidad.

No se ha reportado ningún caso de LPM en los estudios clínicos de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple. Se ha reportado LPM en el entorno post-comercialización en pacientes con otros factores de riesgo, específicamente antes del tratamiento con productos para la EM asociada a la LPM.

Los resultados de las IRM (imágenes de resonancia magnética) pueden ser aparentes antes de los signos o síntomas clínicos. En pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociada con la LPM se han informado casos de LPM, que se diagnosticó con base en los resultados de las IRM y la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos para la LPM. Posteriormente, muchos de estos pacientes presentaron síntomas con la LPM. Por lo tanto, el monitoreo mediante IRM, incluido el momento previo a iniciar el tratamiento con LEMTRADA, de los signos que pueden ser consistentes con la LPM puede ser útil; cualquier resultado sospechoso debe conducir a una investigación adicional para realizar un diagnóstico temprano de la LPM, de estar presente. Después de la interrupción de la administración de otra medicación para la EM asociada a la LPM, se informó la disminución de la mortalidad y la morbilidad relacionadas con la LPM en pacientes que inicialmente fueron asintomáticos al momento del diagnóstico en comparación con los pacientes que presentaban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción del tratamiento de la EM o a las diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por *Listeria* en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por *Listeria* no es clara, aunque los casos de meningitis por *Listeria* generalmente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por *Listeria* puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de *Listeria monocytogenes*.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de EM de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

Disección Arterial Cervicocefálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.



Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial y transaminasas séricas (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

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. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5ml

Expediente : 20062121
Radicado : 20191177760 / 20193011462 / 20203000752
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) <-2,5 y SDS <-1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepáfisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: 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 ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco comunes: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección^s
No conocidas: Edema periférico*

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia†

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección^s

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

\$ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco común: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Común: Artralgia*, Mialgia*,
No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal
No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Muy Común: Artralgia*,
Común: Mialgia*, rigidez muscular esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

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 (CDS V 07 02_2018 – Febrero 2018) allegado mediante radicado No. 20191177760

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la version 11.0 del PGR del producto Omnitrope, la Sala solicita allegar el formato de presentación diligenciado completamente en español.

Adicionalmente, la Sala acusa recibo de la correspondencia interna allegada con escritos No. 20193011462 de 28/11/2019 y 20203000752 de 27/01/2020, mediante la cual se adjuntan los radicados No. 20191225336 de 15/11/2019 y 20191256740 de 20/12/2019 y señala que se encuentra atenta a los resultados de la auditoria al laboratorio Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH LPT.

3.6.2. ENBREL 25mg

Expediente : 19901547
Radicado : 20191059478 / 20201009746
Fecha : 20/01/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 25mg de Etanercept

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del documento)

Artritis reumatoide

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. Enbrel® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

Enbrel® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Enbrel® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Enbrel® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Enbrel® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Enbrel® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Enbrel® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Enbrel® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Enbrel® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Enbrel® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de Enbrel®. No se recomienda la utilización de Enbrel® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan Enbrel® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o las personas a cargo de su cuidado deben contactar a su médico antes de usar Enbrel® si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex, o si se va a administrar Enbrel® a dichas personas.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Información adicional para los pacientes

- Los Bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Información adicional para los profesionales de la salud

- ** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.
- ** El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- ** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF α se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.
- ** Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- ** Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.
- ** Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .
- ** La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- ** Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Precauciones

- Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Enbrel®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Enbrel® debe discontinuarse inmediatamente.

- Inmunosupresión:

Las terapias anti-TNF, como Enbrel®, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y los neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel)

Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Enbrel® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Enbrel®. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Enbrel®. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Enbrel®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Enbrel®, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Enbrel®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Enbrel® con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Enbrel® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Enbrel®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con Enbrel® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel® tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Enbrel®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Enbrel®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Enbrel®.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Enbrel®

Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Enbrel® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Enbrel®. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Enbrel® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Enbrel® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel®, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Enbrel® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo Enbrel® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Enbrel® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Enbrel® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Enbrel®, aunque una relación de causalidad con Enbrel® no ha sido establecida.

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Enbrel®, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Enbrel®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Enbrel® en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Enbrel®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Enbrel® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Enbrel® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Enbrel® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Enbrel®.

Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por Listeria y Legionella) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían Candida, Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Enbrel® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Enbrel® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial

En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.

Aumento de las enzimas hepáticas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Enbrel® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Enbrel® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra versus los pacientes tratados con Enbrel® únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó Enbrel® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Enbrel® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Enbrel® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Enbrel®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Enbrel® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®. Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (≥ 2 a <18 años): 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (>6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos (≥ 65 años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014897 emitido mediante Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el 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.

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.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.3. KOATE® D.V.I. 1000 UI

Expediente : 19900494
Radicado : 20181193614 / 20201023805
Fecha : 07/02/2020
Interesado : Grifols Therapeutics LLC

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 1000UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia clásica (hemofilia A) (deficiencia congénita del factor VIII) Deficiencia adquirida del factor VIII, Hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. La administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un solo uso. Deseche todos los utensilios para la administración incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

Koate-DVI está elaborado de plasma humano. Los productos elaborados de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de tales productos se ha reducido investigando la exposición previa de los donantes de plasma a cierto virus, realizando análisis para detectar si el donante tiene ciertas infecciones víricas en ese momento e inactivando y/o eliminando ciertos virus. A pesar de estas medidas, como este producto es elaborado de sangre humana, puede llevar el riesgo de transmitir

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agentes infecciosos, como por ejemplo virus, y teóricamente el agente de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). El médico o el proveedor de atención médica debe reportar a Grifols Therapeutics Inc. [1-800-520-2807] TODAS las infecciones que crea que pueden haberse transmitido por este producto. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente.

Las personas que reciben infusiones de productos de sangre o de plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones víricas, especialmente la hepatitis C. Se enfatiza que la vacunación contra la hepatitis B es esencial para pacientes con hemofilia y se recomienda que esta vacunación se efectúe al nacer o al diagnosticarse esta enfermedad. Se recomienda también la vacunación contra la hepatitis A aquellos pacientes hemofílicos que son seronegativos a la hepatitis A.

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0. 7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución. Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento

Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII. o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada. se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente. la dosis requerida del factor antihemofílico (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica. Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnestico en el título del inhibidor. (12) Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada. En aquellos pacientes que presenten altos títulos de inhibidores puede ser necesario el

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso de productos alternativos para el tratamiento, tales como los concentrados de complejo factor IX, el factor antihemofílico (porcino) o el complejo coagulante anti-inhibidor. Terapia de tolerancia inmune usando dosis repetidas de concentrados de factor VIII administradas frecuentemente en un programa predeterminado puede resultar en la erradicación del inhibidor del factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de tolerancia inmune.

Calculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

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. 2019014945 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 08942291 (Rev. Abril 2013) allegado mediante radicado No. 20181193614

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 1000UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia clásica (hemofilia A) (deficiencia congénita del factor VIII) Deficiencia adquirida del factor VIII, Hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. La administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un solo uso. Deseche todos los utensilios para la administración incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

Koate-DVI está elaborado de plasma humano. Los productos elaborados de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de tales productos se ha reducido investigando la exposición previa de los donantes de plasma a cierto virus, realizando análisis para detectar si el donante tiene ciertas infecciones víricas en ese momento e inactivando y/o eliminando ciertos virus. A pesar de estas medidas, como este producto es elaborado de sangre humana, puede llevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, como por ejemplo virus, y teóricamente el agente de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). El médico o el proveedor de atención médica debe reportar a Grifols Therapeutics Inc. [1-800-520-2807] TODAS las infecciones que crea que pueden haberse transmitido por este producto. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente.

Las personas que reciben infusiones de productos de sangre o de plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones víricas, especialmente la hepatitis C. Se enfatiza que la vacunación contra la hepatitis B es esencial para pacientes con hemofilia y se recomienda que esta vacunación se efectúe al nacer o al diagnosticarse esta enfermedad. Se recomienda también la vacunación contra la hepatitis A aquellos pacientes hemofílicos que son seronegativos a la hepatitis A.

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0. 7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución. Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento.

Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada, se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente, la dosis requerida del factor antihemofílico (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica. Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnestico en el título del inhibidor. (12) Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada. En aquellos pacientes que presenten altos títulos de inhibidores puede ser necesario el uso de productos alternativos para el tratamiento, tales como los concentrados de complejo factor IX, el factor antihemofílico (porcino) o el complejo coagulante anti-inhibidor. Terapia de tolerancia inmune usando dosis repetidas de concentrados de factor VIII administradas frecuentemente en un programa predeterminado puede resultar en la erradicación del inhibidor del factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de tolerancia inmune.

Calculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo



de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

De acuerdo con la información allegada, relacionada con la versión 1.4 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto Versión 08942291 (Rev. Abril 2013) allegado mediante radicado No. 20181193614.

De ser aprobada su renovación, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Por último, teniendo en cuenta que el producto se encuentra en proceso de renovación, y ha sido evaluado por el laboratorio del INVIMA a través del proceso de liberación y no se han evidenciado cambios en la consistencia lote a lote de los datos de la prueba de esterilidad en producto terminado, de acuerdo a lo requerido en la normatividad vigente, el interesado debe complementar en la solicitud del registro sanitario la información que solicita el laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías respecto a esta prueba, la cual se detallará en el Acto Administrativo.

3.6.4. TYSABRI®

Expediente : 20006016
Radicado : 20191103305 / 20201029217
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Biib Colombia S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Natalizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Tysabri® está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME)
- Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos).
- En combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia del médico y personal especializado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de Tysabri® se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC (VJC) que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con Tysabri®, deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente. Los pacientes deben ser monitoreados en intervalos regulares durante el tratamiento y deben ser instruidos, junto con las personas a cargo de su cuidado, sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC también causa neuropatía de células granulares asociado al virus JC (GCN, por sus siglas en inglés), que se ha reportado en pacientes tratados con Tysabri®. Los síntomas de la GNC son similares a los síntomas de la LMP (es decir, síndrome cerebeloso).

Los factores de riesgo citados a continuación se asocian a un aumento del riesgo de LMP.

- Presencia de anticuerpos anti-VJC
- Duración del tratamiento, especialmente mayor de 2 años. Uso de inmunosupresores previo al tratamiento con Tysabri®.

Los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC positivos tienen un mayor riesgo de sufrir LMP en comparación con los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo para LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC positivos y han recibido más de 2 años de tratamiento con Tysabri® y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

En los pacientes tratados con Tysabri® que son positivos para anticuerpos anti-VJC y que no utilizaron inmunosupresores anteriormente, el grado de respuesta de anticuerpos anti VJC (índice) está asociado con grado de riesgo para presentar LMP.

En pacientes que se considera en riesgo alto, el tratamiento con Tysabri® debe continuar solamente si los beneficios superan los riesgos. Para conocer el cálculo del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de paciente, favor de referirse a la Guía de información y de manejo para el médico.

Prueba de anticuerpos anti-VJC

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La determinación de anticuerpos anti-VJC, proporciona información útil para estratificar el riesgo del tratamiento con Tysabri®. Se recomienda determinar en suero los anticuerpos anti-VJC antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® o en los pacientes en tratamiento con Tysabri® cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Incluso los pacientes negativos para anticuerpos anti-VJC pueden estar en riesgo de LMP debido a una infección nueva del virus JCV, estado de anticuerpos fluctuante o resultados falsos negativos. Se recomienda repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. También se recomienda repetir la determinación en los pacientes con índices bajos que no tienen historia de uso previo de inmunosupresores cada 6 meses una vez que llegan a los 2 años de tratamiento.

Debe hacerse serología para anticuerpos anti-JCV antes del tratamiento y después del tratamiento, para los que son sero negativos o tienen títulos bajos

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar LMP. La realización de la plasmaféresis o el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) pueden afectar significativamente la interpretación de las pruebas de anticuerpos séricos anti VJC. No debe realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante un mínimo de dos semanas después de la plasmaféresis, debido a la eliminación de los anticuerpos del suero ni en los siguientes 6 meses del uso de IgIV (es decir, 6 meses ó 5 veces la vida media de las inmunoglobulinas).

Para obtener mayor información sobre la realización de las determinaciones de anticuerpos anti-VJC, refiérase a las Guías de información y manejo para el médico.

Detección de LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética (RM) como referencia y repetirla cuando menos una vez al año para actualizar esta referencia.

Se debe considerar realizar las RM más frecuentemente (por ejemplo, cada 3 a 6 meses) utilizando un protocolo abreviado en los pacientes con riesgo alto de LMP. Estos incluyen:

- Pacientes que tienen los 3 factores de riesgo de LMP (es decir, anticuerpos anti-VJC y han recibido tratamiento por más de 2 años y tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores)

ó

- Pacientes que tienen un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido Tysabri® por más de 2 años y no tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o menor de 0.9 y aumentos substancialmente mayores de 1.5 en pacientes que han sido tratados con Tysabri® por más de 2 años.

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de terapias modificadoras de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambian de estas terapias a Tysabri® tengan un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, se debe vigilar a estos pacientes más frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambia de inmunosupresores a Tysabri®).

Debe considerarse a la LMP en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con esclerosis múltiple tratado con Tysabri® y que presenta síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han reportado casos de LMP asintomáticos en base a la RM y en el resultado positivo para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).



Los médicos deben referirse a la Guía de información y manejo para el médico para obtener más información sobre el manejo del riesgo de LMP en los pacientes tratados con Tysabri®.

Si se sospecha la existencia de LMP, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.

El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o posiblemente indicativos de LMP o GCN. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, incluyendo una RM preferentemente con contraste (en comparación con el estudio realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas como se describe en la Guía de información y manejo para el médico. Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o GNC (si es necesario, mediante la repetición de investigaciones clínicas, imágenes y/o pruebas de laboratorio, si la sospecha clínica continúa), podrá reanudarse la administración de Tysabri®.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP o GCN que el paciente puede no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o las personas a cargo de su cuidado acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de Tysabri® en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar el mismo protocolo de monitoreo y permanecer atentos a la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP durante unos seis meses después de la suspensión de Tysabri®.

Si un paciente desarrolla LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una mejoría.

LMP y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben Tysabri® después de la interrupción de la administración de Tysabri® o su eliminación, por ejemplo, mediante plasmaféresis. El SIRI parece ser debido a la reconstitución de la respuesta inmune en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SIRI, lo cual puede ocurrir desde unos días hasta varias semanas después de la plasmaféresis en pacientes con LMP tratados con Tysabri®, y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP ver la Guía de información y manejo para el médico).

Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri®, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri® en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con Tysabri® en monoterapia.

Tysabri® aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus del herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales en la experiencia de postcomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben TYSABR®. Si se presenta encefalitis o meningitis, se debe

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



descontinuar el tratamiento con Tysabri® y debe administrarse el tratamiento apropiado para la encefalitis o la meningitis.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección viral rara y fulminante de la retina causada por virus de la familia del virus del herpes (por ejemplo, varicela zoster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con Tysabri®, y puede causar ceguera. Los pacientes que presentan síntomas oculares como disminución de la agudeza visual, eritema y dolor ocular deben ser referidos para realizarles un examen de la retina en busca de NRA. Después del diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la discontinuación de Tysabri® en estos pacientes.

Los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan otras infecciones oportunistas durante el tratamiento con Tysabri®, y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con Tysabri®. Si se sospecha una infección oportunista, debe interrumpirse la administración de Tysabri® hasta que puedan descartarse dichas infecciones por medio de nuevas evaluaciones.

Si algún paciente tratado con Tysabri® presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

Guía educativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir Tysabri® deben estar seguros y garantizar que están familiarizados con la Guía de información y manejo para el médico.

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con Tysabri® y proporcionarle una tarjeta de alerta para el paciente. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están siendo tratados con Tysabri®.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, sobre todo en los primeros meses.

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a Tysabri®, incluidas reacciones sistémicas graves. Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras infusiones y en los pacientes expuestos nuevamente a Tysabri® después de una breve exposición inicial (una o dos infusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada infusión/perfusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la infusión/perfusión y durante la hora siguiente. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

Ante los primeros signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración de Tysabri® e iniciarse un tratamiento adecuado.

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con Tysabri® a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad.

Tratamiento concomitante con inmunodepresores

No se han establecido plenamente la seguridad y la eficacia de Tysabri® en combinación con otros tratamientos inmunodepresores o antineoplásicos. El uso concomitante de Tysabri® con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos de fase 3 de EM, el tratamiento concomitante de las recaídas con corticoides durante ciclos cortos no se asoció a un incremento de la frecuencia de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con Tysabri®.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con historia de tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo elevado de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de una terapia modificadora de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambia de estas terapias a Tysabri® tiene un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambian de inmunosupresores a Tysabri®, ver Detección de LMP mediante RM).

Se debe tener precaución con los pacientes que previamente hayan recibido inmunosupresores para permitir que tengan tiempo suficiente para la recuperación de su función inmune. Los médicos deben evaluar cada caso para determinar si existe evidencia de un estado de inmunocompromiso antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

Cuando se cambie a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Tysabri®, se deberá considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro medicamento para evitar algún efecto inmune adicional minimizando, al mismo tiempo, el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar una biometría hemática completa (que incluya los linfocitos) antes de iniciar Tysabri® para asegurarse que los efectos inmunes del tratamiento previo (es decir, citopenia) se hayan resuelto.

Los pacientes pueden cambiar directamente del interferón beta o acetato de glatirámico a Tysabri® siempre y cuando no haya ningún signo de anomalías relevantes relacionadas al tratamiento, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando los pacientes cambien directamente de dimetilm fumarato a Tysabri®, el periodo de lavado debe ser suficiente para que la cuenta de linfocitos se recupere antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Después de uno a dos meses de la discontinuación del tratamiento con fingolimod, las cuentas linfocitarias regresan progresivamente al intervalo normal. El periodo de lavado debe ser suficiente como para que la cuenta linfocitaria se recupere antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin ningún procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de unos meses hasta 2 años. Se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada, conforme a la información para prescribir de la teriflunomida. Alternativamente, el periodo de lavado no deberá ser menor de 3.5 meses. Se debe tener precaución con los efectos inmunológicos concomitantes cuando se cambie a los pacientes en tratamiento con teriflunomida a Tysabri®.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores severos y prologados. Debido a que no se conoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar tratamiento con Tysabri® después del uso de alemtuzumab, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos del paciente individual, ya que actualmente no se tiene evidencia de uso sobre este cambio de tratamiento.

Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los eventos relacionados con la infusión/perfusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de Tysabri® y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Como los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a Tysabri® y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la re-administración, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, de seguir siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, el tratamiento con Tysabri® no se debe reanudar.

Eventos hepáticos

Se han reportado reacciones adversas graves espontáneas de daño hepático durante la fase de post-comercialización. Estas lesiones hepáticas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a repetirse cuando se re-administró Tysabri®. Algunos pacientes con antecedentes médicos de pruebas hepáticas anormales han experimentado una exacerbación de las pruebas hepáticas anormales, al administrárseles Tysabri®. Se debe vigilar la función hepática según corresponda y hay que indicarles que contacten a su médico en caso de presentar signos y síntomas sugestivos de lesión hepática, tales como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa Tysabri® debe suspenderse.

Interrupción del tratamiento con Tysabri®

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (por ejemplo, aumento de la cuenta de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante a natalizumab. En el caso de fármacos como el interferón y el acetato de glatirámeroo, la exposición concomitante de esta duración no se asoció a riesgos de seguridad en estudios clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunodepresores. El uso de estos fármacos poco después de la discontinuación de natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado de natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recaídas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en estudios clínicos.

Contenido de sodio en Tysabri®

Tysabri® contiene 2,3 mmol (ó 52 mg) de sodio en cada vial (frasco ampolla). Cuando se diluye en 100 mL de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) contiene 17,7 mmol (ó 406 mg) de sodio por dosis. Esto debe tomarse en cuenta para pacientes que tienen una ingesta controlada de sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de Tysabri® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, dado que el mareo ha sido notificado con frecuencia, los pacientes que experimenten esta reacción adversa no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya resuelto.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva



Los datos de los estudios clínicos, un registro de embarazo prospectivo, los casos de postcomercialización y la literatura disponible no sugieren ningún efecto de la exposición a Tysabri sobre los resultados de los embarazos.

El registro de embarazos de Tysabri® completo y prospectivo incluyó 355 embarazos con información disponible sobre los resultados. Hubo 316 nacimientos vivos, 29 de los cuales se reportaron con defectos al nacimiento. Dieciséis de los 29, se clasificaron como defectos mayores. La frecuencia de defectos corresponde a la frecuencia de defectos reportados en otros registros de embarazos que incluyen pacientes con esclerosis múltiple. No hay evidencia de un patrón específico de defectos al nacimiento con Tysabri®.

Los casos de la literatura publicada reportaron trombocitopenia y anemia leves a moderadas en los productos nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® en el tercer trimestre del embarazo. Por lo tanto, se recomienda que los recién nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® durante el tercer trimestre del embarazo sean vigilados para detectar posibles alteraciones hematológicas.

Si alguna mujer se embaraza mientras está en tratamiento con Tysabri®, se debe considerar la discontinuación de Tysabri®. La evaluación riesgo-beneficio del uso de Tysabri® durante el embarazo debe considerar la condición clínica del paciente y el posible retorno de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de Tysabri®.

Lactancia

Tysabri® se excreta por la leche humana. Se desconoce el efecto de natalizumab sobre el recién nacido o el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Tysabri®.

Precauciones En Relación Con Efectos De Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis Y Sobre La Fertilidad

Carcinogénesis

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto de natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas.

Datos preclínicos

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Consistente con la actividad farmacológica de natalizumab, el tráfico alterado de los linfocitos se observó como un aumento de los leucocitos y de los pesos esplénicos en los estudios in vivo. Estos cambios fueron reversibles y no parecieron tener ninguna consecuencia toxicológica adversa.

En los estudios realizados en ratones, no aumentó el crecimiento ni las metástasis de las células tumorales de melanoma ni de leucemia linfoblástica.

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos de natalizumab en la prueba de Ames ni en la de aberraciones cromosómicas humanas. Natalizumab no mostró efectos en los estudios in vitro de proliferación o citotoxicidad con líneas tumorales positivas para la alfa-4-integrina.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El efecto de natalizumab sobre la reproducción se evaluó en 5 estudios, 3 en cobayas y 2 en monos *Cynomolgus*. Estos estudios no mostraron signos de efectos teratógenos ni de efectos sobre el crecimiento de las crías. En un estudio en cobayas se observó una pequeña reducción de la supervivencia de las crías. En un estudio con monos se duplicó el número de abortos en el grupo de tratamiento con natalizumab en dosis de 30 mg/kg en comparación con los grupos de control de características similares. Esto se debió a una incidencia elevada de abortos en los grupos tratados en la primera cohorte, que no se observó en la segunda cohorte. No se observaron efectos sobre las tasas de aborto en ningún otro estudio. Un estudio con monas *Cynomolgus* gestantes reveló cambios relacionados con natalizumab en los fetos, consistentes en anemia moderada, disminución del número de plaquetas, aumento del peso del bazo y reducción de los pesos del hígado y el timo. Estos cambios se asociaron a aumento de la hematopoyesis extramedular esplénica, atrofia del timo y disminución de la hematopoyesis hepática. Las cuentas de plaquetas también disminuyeron en las crías de madres tratadas con natalizumab hasta el parto; sin embargo, no se observaron signos de anemia en estas crías. Todos los cambios se observaron en dosis superiores a la dosis en seres humanos y se normalizaron tras la eliminación de natalizumab.

En monas *Cynomolgus* tratadas con natalizumab hasta el parto, se detectaron concentraciones bajas de natalizumab en la leche materna de algunos animales.

Fertilidad

Se observaron reducciones de la fertilidad en cobayas hembras en un estudio realizado a dosis que excedieron la dosis humana; natalizumab no afectó la fertilidad en machos.

Se considera improbable que natalizumab afecte la fertilidad en los humanos con la dosis máxima recomendada.

Reacciones adversas:
Lista de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas comunicadas con natalizumab con una incidencia 0,5% superior a la reportada con placebo. Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue:

Frecuentes (≥1/100 a <1/10 pacientes-año), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100 pacientes-año).

En la tabla 2, se presentan las reacciones adversas dentro de cada intervalo de frecuencia en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Efectos adversos asociados con la administración de Tysabri®

Clase de órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de vías urinarias	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Urticaria	Frecuente
	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Dolor de cabeza	Frecuente

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clase de órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Frecuente
	Náusea	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Escalofrío	Frecuentes
	Pirexia	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones a la infusión/perfusión

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió evento relacionado con la infusión/perfusión como un evento adverso ocurrido durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente después de haber finalizado la infusión/perfusión. Tales acontecimientos se observaron en el 23,1% de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab (placebo: 18,7%). Los eventos comunicados con más frecuencia con natalizumab que con placebo fueron: mareo, náusea, urticaria y escalofríos.

Reacciones de hipersensibilidad

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4% de los pacientes. En menos del 1% de los pacientes que recibieron Tysabri® se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron usualmente durante la infusión/perfusión o durante la hora siguiente posterior a completar la infusión/perfusión. Durante el periodo post-comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes con EM provenientes de los estudios clínicos controlados, se detectaron anticuerpos contra natalizumab durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en sólo una ocasión en el 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de Tysabri® y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la infusión/perfusión y a la persistencia de anticuerpos fueron escalofrío, náusea, vómito y urticaria.



Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan eventos relacionados con la infusión/perfusión, éstos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión/perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por año-paciente, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como el grupo que recibió placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en estudios clínicos de EM. En otros estudios clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En estudios clínicos, se presentaron infecciones por herpes (varicela-zoster, herpes simple) ligeramente más frecuentemente en los pacientes tratados con natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia de postcomercialización, se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales de encefalitis y meningitis causados por herpes simple o varicela zoster en pacientes con esclerosis múltiple que reciben Tysabri®. La duración del tratamiento con Tysabri® antes del inicio varió desde unos meses a varios años.

En la experiencia de post-comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes que recibieron Tysabri®. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por herpes (por ejemplo, meningitis y encefalitis por herpes). Los casos graves de NRA, que afectaron uno o ambos ojos, produjeron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó tratamiento antiviral y en algunos, cirugía.

Se comunicaron casos de LMP en estudios clínicos observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de Farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. También se han reportado casos de JCV GCN durante el uso de postcomercialización de Tysabri®. Los síntomas de JCV GCN son similares a las de la LMP.

Eventos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase post-comercialización.

Anemia y anemia hemolítica

Se han reportado casos raros de anemia y anemia hemolítica en los pacientes tratados con Tysabri® en los estudios observacionales de postcomercialización.

Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia y en el tipo de enfermedades malignas entre los pacientes tratados con natalizumab y los pacientes tratados con placebo durante un periodo de más de 2 años. No obstante, se requiere de periodos de tratamiento más prolongados antes de excluir cualquier efecto de natalizumab en la incidencia de enfermedades malignas.



Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio

En estudios clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con Tysabri® se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre 35% y 140% para los tipos de células individuales, aunque las cuentas celulares medias se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el tratamiento con Tysabri® se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dL), del hematocrito (reducción media del 2%) y del número de eritrocitos (reducción media de $0,1 \times 10^6/L$). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis de Tysabri®, ningún cambio se asoció a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (cuenta de eosinófilos $>1500/mm^3$) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento con Tysabri®.

Población pediátrica

Se evaluaron los eventos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluyendo un meta-análisis. Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron señales nuevas en esta población de pacientes. En este estudio, se reportó un caso de meningitis herpética en meta-análisis y no se identificaron casos de LMP en el mismo; sin embargo, se ha reportado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el ambiente de post-comercialización.

Interacciones:

Tysabri® no debe combinarse con otras terapias modificadoras de la enfermedad.

Inmunizaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente remitente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxide tetánico) y se observó una respuesta sólo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con Tysabri® durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. El uso de vacunas vivas todavía no se ha estudiado.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Tysabri® debe iniciarse y supervisarse en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM.

Los pacientes tratados con Tysabri® deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y ser informados de los riesgos de Tysabri®. Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de Tysabri®, especialmente del mayor riesgo de LMP, y recibir instrucciones junto con las personas a cargo de su cuidado sobre los signos y síntomas precoces de LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (por ejemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspendida la administración. Por

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Posología

Tysabri® 300 mg/15 mL se administra por infusión/perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.

Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

La información de seguridad y eficacia de natalizumb a los 2 años se generó de los estudios doble ciegos y controlados. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser nuevamente informados sobre los factores de riesgo de LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores previo a recibir Tysabri y la presencia de anticuerpos antiviral de John Cunningham (VJC).

Re-administración

No se ha establecido la eficacia de la re-administración; para obtener más información acerca de la seguridad.

Poblaciones especiales

Ancianos

No se recomienda el uso de Tysabri® en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Precauciones especiales durante la preparación, administración y eliminación:

Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial (frasco ampolla) de Tysabri® para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial (frasco ampolla).
- Use una técnica aséptica para preparar Tysabri® solución para infusión/perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial (frasco ampolla). Inserte la aguja de la jeringa en el vial (frasco ampolla), a través del centro del tapón y aspire 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión.
- Añada los 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invierta suavemente la solución de Tysabri® para que se mezcle completamente. No agite.
- Tysabri® no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
- Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2 °C – 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión/perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL/minuto.
- Una vez finalizada la infusión/perfusión, los tubos de infusión/perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Los viales (frascos ampollas) son para un solo uso.
- La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

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. 2019014947 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 03.Junio.2017 aprobada por Resolución No. 2019012073 del 03 de Abril de 2019, allegado mediante radicado No. 20191103305
- Información para prescribir Revisión 2.Sept.2017 aprobada por Resolución No. 2019012073 del 03 de Abril de 2019, allegado mediante radicado No. 20191103305
- Guía de información y manejo para el médico Versión 17 de Noviembre 2017

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.

3.6.5. NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693
Radicado : 20191122969 / 20201042195
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 600 nmol de Insulina Asparta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del documento)

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Antes de viajar a regiones con diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, ya que esto podría suponer que el paciente tenga que administrar la insulina y comer a horas distintas.

Hiperglucemia

La dosificación inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en el caso de la diabetes mellitus tipo 1, puede conllevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, resequedad bucal, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos sin tratar provocan cetoacidosis, que es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planeado pueden producir hipoglucemia. Se debe ser cauteloso especialmente con los niños, para que las dosis de insulina correspondan (especialmente en el tratamiento basal-bolo) con el consumo de alimentos, la actividad física y el nivel de glucemia actual para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación al requerimiento de insulina, ver secciones Reacciones adversas y Sobredosis.

Los pacientes cuyo control de glucemia mejora significativamente, por ejemplo, debido a la intensificación del tratamiento con insulina, pueden experimentar cambios en los síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y es necesario que estén informados acerca de la posibilidad de que ocurran tales cambios. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que, si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección, en comparación con la insulina humana soluble.

Dado que NovoRapid® se debe administrar en relación inmediata con una comida, es necesario tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o con medicamentos con los cuales se espera una absorción tardía del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, usualmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones y el hígado o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden hacer necesarios cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes se cambian entre diferentes tipos de insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser menos evidentes que los experimentados con la insulina anterior.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con NovoRapid® se producen principalmente por el efecto farmacológico de la insulina. La frecuencia de la hipoglucemia puede variar dependiendo de la población de pacientes, la pauta posológica y el nivel de control glucémico, ver más adelante las reacciones adversas al medicamento seleccionadas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías refractivas, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito). A menudo estas reacciones son de naturaleza transitoria. Una mejoría rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

cual puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría súbita en el control glucémico se puede asociar con un deterioro temporal de la retinopatía diabética, no obstante, la mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de evolución de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en datos de estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1.000 a <1/100); rara (>1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente - Urticaria, exantema, erupciones cutáneas
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente - Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente - Edema

Reacciones adversas al medicamento de fuentes postcomercialización

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluido exantema generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitación e hipotensión) son muy raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiada alta con relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones, y puede conllevar a deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió con la población de pacientes, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, las tasas



globales de hipoglucemia no fueron diferentes entre los pacientes tratados con insulina asparta y la insulina humana.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) pueden presentarse en el lugar de inyección. La rotación continua del lugar de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos son conocidos por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreótido o lanreótido pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Vía de administración:

Intravenosa

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La posología de NovoRapid® es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Además, NovoRapid® puede administrarse como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba, o vía intravenosa por los profesionales de la salud. Se recomienda monitorizar la glucemia y ajustar la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo. El requerimiento individual de insulina en adultos y niños a menudo oscila entre 0,5 y 1,0 U/kg/día.

Tratamiento con inyecciones: en un régimen de tratamiento basal-bolo, 50-70% de la insulina necesaria puede cubrirse con NovoRapid® y, el 30-50% restante, con insulina de acción intermedia o prolongada.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cuando se administra NovoRapid® solo, puede utilizarse para ISCI en sistemas de bomba. En este caso, NovoRapid® cubrirá el requerimiento de insulina en bolo (50-70%) y el 30-50% de la tasa de insulina basal. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes. NovoRapid® presenta inicio más rápido y duración de acción más corta que la insulina humana soluble. Debido a la duración de acción más corta, NovoRapid® presenta menor riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna.

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Como ocurre con todos los productos de insulina, es necesario intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica.

NovoRapid® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 o más años de edad en lugar de la insulina humana soluble cuando el inicio rápido de acción puede tener beneficios, por ejemplo, en la hora de inyección en relación con las comidas (ver secciones Datos de farmacodinámicos y Datos farmacocinéticos).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid® en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad. No existen datos disponibles.

Cambio desde otros productos de insulina

Cuando se realiza el cambio desde otros productos de insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid® y la dosis de insulina basal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015366 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto profesional y pacientes allegado mediante radicado No. 20191122969
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191122969

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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.

3.6.6. KOATE® D.V.I. 500 UI

Expediente : 28996
Radicado : 20191071055 / 20201032167
Fecha : 19/02/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.
(Tratamiento de la hemofilia A)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. La administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0. 7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea, dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnestico en el título del inhibidor.

Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Calculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

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. 2019015305 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Inserto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018)

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

3.6.7. HEXAXIM®

Expediente : 20072153
Radicado : 20191067644 / 20191216068 / 20191237186
Fecha : 29/11/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición: Cada dosis (0,5 ml) contiene: Toxoide diftérico $\geq$ de 20 UI; Toxoide tetánico $\geq$ 40 UI; Antígenos de Bordetella pertusis: Toxoide pertúsico 25 μ g, Antígenos de Bordetella pertusis: Hemaglutinina filamentosa 25 μ g; Poliovirus inactivado: Tipo 1 (Mahoney) 40 D unidades de antígeno, Tipo 2 (MEF-1) 8 D unidades de antígeno, Tipo 3 (Saukett) 32 D unidades de antígeno; Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B 10 μ g; Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b (conjugado con proteína tetánica (PRPT) 22-36 μ g) 12 μ g.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Hexaxim (DTaP-IPV-HB-Hib) es indicada para vacunación primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños de seis semanas a 24 meses de edad contra la difteria, el tétano, la tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas provocadas por Haemophilus influenzae tipo b (Hib).

El uso de esta vacuna debe ser de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción anafiláctica después de una administración anterior de Hexaxim.

Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes para detectar residuos (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B), a cualquier vacuna antipertúsica, o después de la administración anterior de Hexaxim o una vacuna que contiene los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexaxim está contraindicada si la persona ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, que haya ocurrido dentro de los 7 días posteriores a la vacunación anterior con una vacuna contra la tos ferina (vacunas antipertúsicas de células enteras o acelulares).

En estas circunstancias, la vacunación antipertúsica debería discontinuarse y el transcurso de la vacunación debería continuar con vacunas antidiftéricas, antitetánicas, antihepatítica B, antipoliomielítica y contra la Hib.

La vacuna antipertúsica no debe administrarse a personas con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el tratamiento para la afección, que la afección se haya estabilizado y el beneficio pese claramente más que el riesgo.

Precauciones y advertencias:

Hexaxim no prevendrá la enfermedad provocada por patógenos que no sean Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis, virus de la hepatitis B, poliovirus o Haemophilus influenzae tipo b. Sin embargo, puede esperarse que la

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepatitis D no pueda prevenirse mediante inmunización ya que la hepatitis D (provocada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección por hepatitis B.

Hexaxim no protegerá contra la infección por hepatitis provocada por otros agentes tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos hepáticos.

Debido al extenso período de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección por hepatitis B no reconocida esté presente al momento de la vacunación. Puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B en esos casos.

Hexaxim no protege contra enfermedades infecciosas provocadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* o contra la meningitis de otros orígenes.

Antes de la inmunización

La inmunización debería posponerse en personas que padecen enfermedad febril o infección aguda moderada a grave. La presencia de una infección menor y/o fiebre de bajo grado no debe resultar en aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debería ser precedida por una revisión de la historia clínica de la persona (en particular vacunaciones anteriores y posibles reacciones adversas). La administración de Hexaxim debe considerarse cuidadosamente en personas que tienen un historial de reacciones graves o severas dentro de las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenía componentes similares.

Antes de inyectar un agente biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevención de alergias o cualquier otra reacción. Como ocurre con todas las vacunas inyectables, siempre deben estar disponibles fácilmente la supervisión y el tratamiento médico adecuados en caso de presentarse un episodio anafiláctico excepcional tras la administración de la vacuna.

Si se sabe que ocurrió alguno de los siguientes eventos después de recibir alguna vacuna antipertúsica, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar más dosis de la vacuna contra la tos ferina:

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dentro de las 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado tipo choque (episodio hipotónico hiporresponsivo) dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Llanto persistente e inconsolable por ≥ 3 horas, dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, con o sin fiebre, dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.

Pueden existir algunas circunstancias, tales como la gran incidencia de tos ferina, cuando los beneficios potenciales superen a los riesgos posibles.

Los antecedentes de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituyen una contraindicación para el uso de Hexaxim. Debe hacerse un seguimiento atento de las personas con un historial de convulsiones febriles ya que dichos eventos pueden producirse dentro de los 2 a 3 días posteriores a la vacunación.

Si se ha producido un síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial luego de recibir la vacuna previa que contiene toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una atenta consideración de los potenciales beneficios y posibles riesgos, tal como si se ha completado la vacunación primaria o no. La vacunación generalmente está justificada para personas cuya primera vacunación esté incompleta (es decir, que se hayan recibido menos de tres dosis).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inmunogenicidad de la vacuna puede reducirse mediante tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica, como en casos de infección por VIH, se recomienda la vacunación, a pesar de que la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Poblaciones especiales

No hay datos disponibles para bebés prematuros. Sin embargo, puede observarse una respuesta inmune más baja y el nivel de protección clínica es desconocido.

No se han estudiado las respuestas inmunitarias a la vacuna en el contexto de polimorfismo genético.

En personas con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta alterada de la hepatitis B y debería considerarse la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B de acuerdo con el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie al del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Precauciones de uso

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como todas las vacunas inyectables, se debe administrar cuidadosamente la vacuna en personas con trombocitopenia o con un trastorno hemorrágico ya que pueden producirse hemorragias tras la administración intramuscular.

Al administrar las series de vacunación primaria a lactantes muy prematuros (nacidos con $\leq$ de 28 semanas de gestación) y, en particular a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el posible riesgo de apnea y la necesidad de realizar un monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Debido a que el beneficio de vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debería retenerse ni retrasarse.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Dado que el antígeno de polisacáridos capsulares Hib se excreta en la orina, es posible observar un resultado positivo en el análisis de orina durante 1 a 2 semanas después de la vacunación. Deberán realizarse otras pruebas para confirmar la infección de Hib durante este período.

Reacciones adversas:

a- Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos en personas que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente informadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de la inyección.

Se observó una reactogenicidad solicitada ligeramente mayor después de la primera dosis en comparación con las dosis posteriores.

La seguridad de Hexaxim en niños de más de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos.

b- Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de reacciones adversas;

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas de estudios clínicos e informadas durante el uso comercial

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (disminución del apetito)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy infrecuentes	Reacciones hipotónicas o episodios hipotónicos-hiporresponsivos (HHE)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de administración de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección Irritabilidad Pirexia (temperatura corporal $\geq 38,0$ °C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de la inyección Pirexia (temperatura corporal $\geq 39,6$ °C)
	Raras	Hinchazón extensa de las extremidades†

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

† Consulte la sección c.

c- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de las extremidades: Se han informado grandes reacciones en el lugar de la inyección (>50 mm), que incluyen hinchazón extensa de las extremidades del lugar de la inyección más allá de una o ambas articulaciones en niños. Estas reacciones comienzan dentro de las 24-72 horas posteriores a la vacunación, pueden asociarse con eritema, calor, sensibilidad al tacto o dolor en el lugar de la inyección, y se resuelven por sí solas en un plazo de 3 a 5 días. El riesgo parece depender del número de dosis previas de vacunas antipertúsicas acelulares, con mayor riesgo después de la 4.^a y 5.^a dosis.

d- eventos adversos potenciales (es decir, los eventos adversos que se han notificado con otras vacunas que contienen uno o más de los componentes o constituyentes de Hexaxim y no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

- Se ha informado neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barre luego de la administración de una vacuna que contiene el toxoide tetánico



- Se ha informado neuropatía periférica (poliradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple) después de la administración de una vacuna que contiene el antígeno de la hepatitis B

- Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

La reacción edematosa que afecta a una o ambas extremidades inferiores puede ocurrir luego de la vacunación con las vacunas que contienen *Haemophilus influenzae* tipo b. Si se produce esta reacción, ocurre principalmente después de las inyecciones primarias y dentro de las primeras horas posteriores a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos los eventos deben resolverse por sí solos sin secuelas dentro de las 24 horas.

Información de presuntas reacciones adversas

Es importante informar presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de atención médica que informen cualquier reacción adversa sospechada.

Interacciones:

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos no han demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de una dosis de refuerzo de Hexaxim con vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos. Puede haber una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos de Hexaxim y una vacuna contra la varicela y estas vacunas no deberían administrarse al mismo tiempo.

Los datos sobre la administración concomitante de vacunas contra rotavirus no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada meningocócica C o una vacuna conjugada antimeningocócica de los grupos A, C, W-135 e Y no han mostrado interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Si se considera la coadministración con otra vacuna, la inmunización debe llevarse a cabo en lugares de inyecciones separados.

Hexaxim no debe mezclarse con ninguna otra vacuna u otros productos farmacéuticos administrados parenteralmente.

Salvo en el caso de terapia inmunosupresora, no se ha informado ninguna interacción clínica importante con otros tratamientos o productos biológicos.

Vía de administración: Intramuscular

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consta de dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas) de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación que incluyen el Programa Expandido de Inmunización (Expanded Program on Immunisation, EPI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden utilizarse ya sea que se haya administrado al momento del nacimiento una dosis de vacuna contra la hepatitis B o no.

En caso de que se administrara una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al momento del nacimiento, Hexaxim puede utilizarse para dosis complementarias de la vacuna contra la hepatitis B desde las seis semanas de edad. Si es necesaria una segunda dosis de la vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, debería utilizarse la vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Cuando se administra una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer, se puede usar el esquema de vacunación hexavalente/pentavalente/hexavalente secuencial primaria del lactante con Hexaxim y una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación de refuerzo:

Después de 2 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debe aplicarse una dosis de refuerzo.

Después de 3 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debería aplicarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo deben aplicarse al menos 6 meses después de la última dosis de preparación y según las recomendaciones oficiales. Al menos debe administrarse una dosis de la vacuna contra la Hib.

Además:

En ausencia de la vacunación contra la hepatitis B al nacer, es necesario administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Después de un esquema EPI de la OMS de 3 dosis con Hexaxim (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de vacunación contra la hepatitis B al nacer, debe administrarse una vacuna de refuerzo contra la hepatitis B. Al menos se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la Polio. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B al nacer, después de una vacunación primaria de 3 dosis, se puede administrar Hexaxim o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente como refuerzo.

Hexaxim puede utilizarse como refuerzo en personas que han sido vacunadas previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente asociada con una vacuna contra la hepatitis B monovalente.

Otra población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Hexaxim en bebés de menos de 6 semanas de edad no se han establecido. No hay datos disponibles.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos en los niños de mayor edad.

Método de administración

La inmunización debe realizarse mediante inyección intramuscular (IM). El lugar de inyección recomendado es preferiblemente el área anterolateral del muslo superior y el músculo deltoides en niños más grandes (posiblemente de 15 meses de edad).

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. 2019012007 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191067644
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191067644
- Resumen de características del producto allegado mediante radicado No. 20191067644

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

3.6.8. MENOPUR® 1200UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20073613
Radicado : 20201015449
Fecha : 28/01/2020
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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 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.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 discontinuado 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.

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 tubárica 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.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $> 30 \text{ kg/m}^2$) 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 Ovárica (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. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Interacciones:
No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con MENOPUR.

<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>
<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.</u> <u>b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.</u> <u>c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.</u> <u>d El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.</u> <u>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.</u> <u>f El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero</u> <u>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.</u>				

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 (ver sección 4.4); 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 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,

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 discontinuado y no debe administrarse la hCG (ver sección 4.4); 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 solicita 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 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.

3.6.9. NEURONOX® 50U

Expediente : 20049561
Radicado : 20191020865 / 20191027894 / 20191181779
Fecha : 17/09/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición:

Cada vial contiene 50U de Toxina de Clostridium botulinum tipo A (Cepa hall)

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular para las siguientes patologías:

- Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticollis espasmódica.
- Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.
- Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.
- Bruxismo temporo - maxilar
- Proctología: Fisura anal.
- Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica.

Contraindicaciones:

Neuronox® está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la Toxina Botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, en presencia de miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton, en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Neuronox® en el tratamiento de la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en: Pacientes con infección del tracto urinario y en pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

Como el ingrediente activo del Neuronox® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Neuronox® depende del correcto almacenamiento del producto, de la selección de una correcta dosis, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Neuronox® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Neuronox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Neuronox®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Neuronox®.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse precaución cuando Neuronox® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de toxina botulínica, incluyendo Neuronox®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Neuronox® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiacepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (triapida HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la toxina botulínica, incluyendo Neuronox®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Neuronox®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de toxina botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Neuronox® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con toxina botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la toxina botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de toxina botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada. Se reportó un caso fatal de anafilaxia asociado a la inyección de toxina botulínica diluida inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. No se ha determinado la causalidad de la toxina botulínica, de la lidocaína o de ambos.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras toxinas botulínicas indica muy pocos casos de administración de toxina botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (como parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser grave. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de las vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de toxina botulínica. Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata, en caso de presentar trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra toxina botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con toxina botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de toxina botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La toxina botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La toxina botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la toxina botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con toxina botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con toxina botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con toxina botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice toxina botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las líneas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Neuronox®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando las menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Neuronox® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Reacciones adversas:

En general, las reacciones adversas se observan durante la primera semana luego de la inyección. A pesar de que son reacciones generalmente temporales, pueden durar varios meses (o incluso más tiempo).

El dolor relacionado con la aguja, trastornos del sistema nervioso, paresia facial, trastornos oculares, ptosis del párpado, ansiedad, pueden resultar en respuestas vasovagales (incluyendo, por ejemplo, síncope, hipotensión), que pueden requerir tratamiento médico adecuado.

Tanto el dolor local, como la infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema, y/o sangrado/moretos en el sitio de aplicación o en los músculos adyacentes, pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos cercanos también puede ocurrir debido a la distribución/difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasmos o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un incremento en el jitter electrofisiológico (variación rápida en la forma de una onda), que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Se han conocido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada a disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad significativa o anafilaxis, posterior al tratamiento con toxina botulínica.

También ha habido informes aislados de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Los siguientes eventos han sido reportados con otras toxinas botulínicas, pero se desconoce la relación causal con la inyección de la toxina botulínica: Rash cutáneo

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacciones alérgicas.

En pacientes con estrabismo, los músculos extraoculares cercanos al sitio de la inyección de toxina botulínica pueden verse afectados, causando ptosis palpebral o la desviación vertical, especialmente cuando se administra una dosis alta. La tasa de incidencia de eventos adversos cuando 2058 pacientes adultos fueron tratados con otro producto de toxina botulínica para el estrabismo horizontal con 3650 inyecciones fue de 15.7% para ptosis palpebral y 16.9% para desviación vertical.

Al inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares, se puede desarrollar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cuando se cubre el ojo afectado.

La tasa de incidencia de ptosis palpebral fue de 0.9% para la inyección en el músculo recto inferior y de 37.7% en el músculo recto superior. La tasa de incidencia de eventos adversos, ampliada por 6 meses después de administrarle una serie de 5.587 inyecciones a 3.104 pacientes en el músculo horizontal, es de 0.3% para ptosis palpebral y 2.1% para desviación vertical de párpado de más de dos dioptrías prismáticas.

De esos pacientes, 9 casos desarrollaron perforación de la esclerótica debido al proceso de inyección en sí. Uno de los casos desarrolló hemorragia vítrea, con mejoría posterior. No hubo casos de desprendimiento de retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar después de 5 minutos, la cuenca del ojo se descomprimió con el -n de recuperar la circulación de la retina. No hubo pérdida de la visión debido a la hemorragia del párpado posterior.

Un cambio en la pupila, asociado al daño en el ganglio ciliar, ocurrió en 5 casos. Se informó de un caso de isquemia del segmento anterior después de administrar otro producto de toxina botulínica en el músculo recto para tratar la esotropía (Síndrome de Adie).

En un estudio de pacientes con blefarospasmo que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectado en 3 a 5 lugares) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas más frecuentemente relatadas relacionadas al tratamiento fueron: ptosis (20.8%), queratitis punteada superficial (6.3%) y sequedad ocular (6.3%). Todos esos eventos fueron de leves a moderados excepto en un caso de ptosis que fue considerado como grave.

Otros eventos relatados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica, en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopía y entropion, erupción cutánea difusa e hinchazón local de la piel del párpado durante varios días después de la inyección en el párpado. En dos casos de alteraciones del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el número reducido de pestaños a partir de otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular llevó a exposición corneana grave, defecto epitelial persistente y úlceras corneanas. Ocurrió perforación en el ojo afáquico y requirió un injerto de córnea.

Hubo un informe de glaucoma agudo de ángulo cerrado un día después de haberse administrado una inyección de toxina botulínica, debido a blefaroespasmo; la recuperación se presentó cuatro meses después al ser sometido a iridectomía con láser y trabeculectomía. Después del tratamiento del blefaroespasmo, también se reportaron parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia gravis. Fueron relatadas con frecuencia, anopia o conjuntivitis, que exigieron medidas apropiadas. En 660 pacientes a los que se les administró otra toxina botulínica (durante 6 años, en Corea), un total de 41 pacientes (6.2%) presentó reacciones adversas. Las reacciones adversas incluyeron ptosis en 17 pacientes (2.6%), in amación local en 5 pacientes (0.8%), dificultades lagrimales en

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3 pacientes (0.5%), irritación bulbar en 3 pacientes (0.5%), lagofthalmos en 3 pacientes (0.5%), debilidad muscular en 3 pacientes (0.5%) y sequedad ocular en 3 pacientes. Las reacciones adversas con causalidad incierta incluyeron: contracción en el lugar de la inyección en 2 pacientes (0.3%), hipertonía en 2 pacientes (0.3%), congestión conjuntival en 2 pacientes (0.3%) y dolor ocular en 1 paciente (0.2%).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con otras inyecciones de toxina botulínica para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, incluyeron: Disfagia, dolor y sensibilidad en los sitios de inyección, debilidad local, debilidad sintomática general y enrojecimiento. También se reportó cansancio en los pacientes tratados con placebo.

La disfagia y la debilidad local pueden ser atribuidas a una extensión farmacológica de la toxina botulínica causada por la distribución de la toxina en los músculos inyectados. Considerando que las reacciones adversas asociadas a la dosis se observan con mayor frecuencia en pacientes mujeres, la masa corporal debe tenerse en cuenta cuando se seleccione la dosis apropiada. Otros eventos adversos incluyeron: náusea, mareo, dolor de cabeza, entumecimiento, rigidez y heridas.

Fueron realizadas pruebas de seguridad de uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la deformidad dinámica en pie equino debido a espasticidad en pacientes con parálisis cerebral pediátrica. De acuerdo a lo esperado en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado a la inyección aplicada a los pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo en Corea, 60 pacientes quienes recibieron Neuronox® mostraron reacciones adversas frecuentes (>1%) como: nasofaringitis (5%), infección respiratoria superior (1.67%), pirexia (3.3%), alteración de la marcha (1.67%), constipación (1.67%), dolor en la extremidad (1.67%), alteración del tejido musculoesquelético o conectivo (1.67%), convulsión febril (1.67%), constipación (1.67%), fractura de extremidad inferior (1.67%). Adicionalmente, las reacciones adversas frecuentes (>1%) también aparecieron en 59 pacientes a quienes se administró el medicamento referencia, así: nasofaringitis (5.08%), infección por Hemophilus (1.69%), neumonía (1.69%), pirexia (5.08%), astenia (1.69%), contractura articular (1.69%), debilidad muscular (1.69%), cefalea (1.69%), conjuntivitis (1.69%), anemia (1.69%), discrepancia en la longitud de la extremidad (1.69%). Estas reacciones pueden presentarse dependiendo de las características de los pacientes. En la literatura sobre otros productos de toxina botulínica, se reportan reacciones adversas similares.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo, se evaluó la eficacia y seguridad de Neuronox® para el tratamiento de las arrugas glabellares en pacientes de 18 a 65 años de edad (n=313), de los cuales 156 fueron tratados con Neuronox® (grupo intervención) y 157 con Botox® (grupo control). Se reportaron eventos adversos en el 26.92% de los pacientes del grupo intervención y en 22.29% del grupo control. Se reportó ptosis palpebral en 3.21% (5/156) de los pacientes del grupo intervención y 1.91% (3/157) del grupo control. Los 8 casos de ptosis palpebral reportados en ambos grupos, fueron leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 1% de los pacientes del grupo intervención, en orden de mayor a menor incidencia, es la siguiente: Nasofaringitis (4.49%), ptosis palpebral (3.21%), cefalea (1.92%), hiperglicemia (1.28%), esguince (1.28%), piuria (1.28%), enfermedad de los párpados (1.28%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves a moderados y temporales.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de Neuronox® (n=98) comparado con Botox® (n=98) en el tratamiento de la espasticidad de miembro superior relacionada con ataque cerebrovascular. Se reportaron 174 eventos adversos en 39 pacientes (93 eventos) del grupo Neuronox® y 41 pacientes (81 eventos) del grupo Botox® (p=0.7713). Estos eventos fueron, en general, leves a moderados y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 2% de los pacientes del grupo Neuronox®, en orden de mayor a menor frecuencia, es: Nasofaringitis (4.08%), dolor en la extremidad

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(4.08%), tos (4.08%), diarrea (3.06%), vomito (3.06%), dolor de espalda (3.06%), edema periférico (3.06%), distensión abdominal (2.04%), dispepsia (2.04%), náusea (2.04%), infección respiratoria superior (2.04%), dolor musculoesquelético (2.04%), hematoma en el sitio de inyección (2.04%), pirexia (2.04%), y colecistitis aguda (2.04%).

Se ha realizado vigilancia postcomercialización y estudios fase IV en 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigno durante 6 años en Corea. Se reportó que la tasa de reacciones adversas fue de 12.5 % (80/641, 116 casos), en donde 7,8 % (50/641, 57 casos) no pueden ser excluidos por la causalidad con el fármaco. Se informó ptosis palpebral en 3,9% (25/641, 25 casos). Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento reportados con una frecuencia menor o igual a 1% fueron los siguientes: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), comezón, parestesia, secreción lacrimal anormal, dolor ocular (2 casos), úlcera corneal, diplopía, arritmia, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La tasa de eventos adversos serios fue de 0.5% (3/641, 5 casos); Estenosis espinal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto de miocardio (1 caso), arritmia (1 caso). La tasa de eventos adversos inesperados fue de 1.7% (11/641), pero no hubo eventos adversos inesperados serios. Se reportaron así: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefalea, parestesia, mareo (1 caso).

En una encuesta post-comercialización que incluyó 210 pacientes con deformidad en pie equino debida a parálisis cerebral, en Corea, se reportó que la tasa de eventos adversos fue de 21.4% (45/210, 84 casos). Entre ellos, la tasa de eventos adversos que no podría ser excluida por la causalidad fue de 1.4 % (3/210, 3 casos) y la tasa de inflamación en el sitio de la inyección fue de 1% (2/210), 2 casos). La frecuencia de mialgia fue $\leq$ 1%. La tasa de eventos adversos serios fue de 1.4% (3/210, 3 casos) e incluyó 2 casos de neumonía y un caso de infección del tracto urinario. Sin embargo, no se reportaron reacciones adversas serias no esperadas.

Interacciones:

El efecto de la Toxina Botulínica puede ser potenciado con antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (por ejemplo, relajantes musculares, tipo tubocurarina). El uso concomitante de Neuronox® con aminoglicósidos o espectinomycin, está contraindicado. En pacientes tratados con Neuronox®, deben utilizarse con precaución polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas.

Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Neuronox® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva.

Vía de administración: Intramuscular, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

General:

Neuronox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario. Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente. Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada. En general, Neuronox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente. El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, no son intercambiables con las U de otros productos. Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. La seguridad y eficacia de Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior. El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración. En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses; una vez transcurrido este tiempo los cuales, el procedimiento puede repetirse, según sea necesario. La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmo unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Neuronox® debe ser inyectado en los músculos extraoculares, siendo necesaria la orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Neuronox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular, varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar.

Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes. La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Neuronox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Neuronox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado, empleando asistencia electromiográfica. En un estudio clínico controlado, las dosis de toxina botulínica tipo A variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo. Por lo general, la mejoría

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de ≥ 2 años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica, aumente la precisión de las inyecciones de Neuronox®. En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo, varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2 -4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1 -2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1 -2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1 -2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1 -2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1 -2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1 -2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades / Kg / músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno)	4.0	2 sitios
Gastrocnemious medial	2.0	1 -2 sitios
Lateral	2.0	1 -2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos, se utilizaron las siguientes dosis de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades: 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades: 3 sitios
Soleo	75 Unidades: 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades: 3 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada. En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con toxina botulínica tipo A, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección de toxina botulínica después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) de toxina botulínica tipo A, a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección, pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el

médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis Total; Número de
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1 -2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 60 U; 1 -2 sitios
Flexor radial del carpo	10 – 50 U; 1 -2 sitios
Flexor ulnar del carpo	20 U; 1 -2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1 -2 sitios

Disfonía espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoides. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoides.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® unilateralmente en un músculo cricoaritenoides posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroides. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroides, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoides designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoides posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser



rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de Neuronox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroides —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo. Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Neuronox® y es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de toxina botulínica tipo A) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Neuronox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Trastornos de la vejiga: Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga hiperactiva: Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Neuronox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [-24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.



Figura 1. Sitios de inyección de Neuronox® en la vejiga

Hiperactividad neurogénica del detrusor: Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Neuronox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo, después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IMA
Corrugador b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontalb	20 unidades (4 sitios)
Temporalb	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos para espinales cervicalesb	20 unidades (4 sitios)

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trapeziob	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	15 5 unidades a 195 unidades

- a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Neuronox®
- b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas faciales hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares

Líneas en la frente: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas laterales del canto (patas de gallo): Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma. (Ver figura 3)

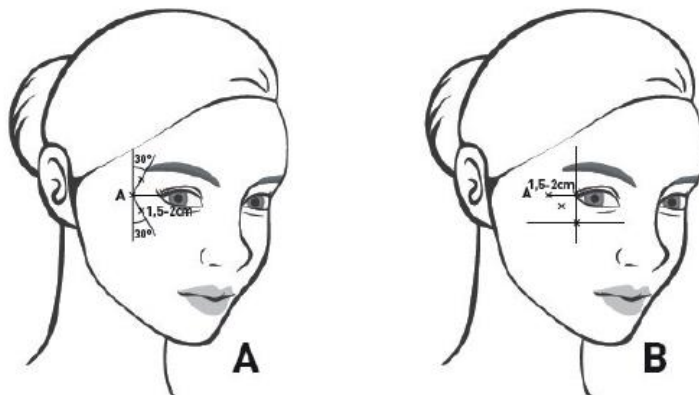


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

Todas las indicaciones:

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

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. 2019007626 emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.5, para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191020865

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.

3.6.10. BENEFIX® 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19904609
Radicado : 20191184541
Fecha : 20/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurre, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Tabla de Reacciones Adversas.				
Grupo de Organos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^k	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^c		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual ^l	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ⁿ ; rubefacción ^l		Síndrome de la vena cava superior ^{op} ; trombosis venosa profunda ^{oq} ; trombosis ^{or} ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ⁿ ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ⁿ ; reacción en el sitio de infusión ^l ; dolor en el sitio de infusión ^l	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^{oa}
^a incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis ^b incluyendo tos productiva ^c formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación ^d incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo ^e incluyendo disminución de la presión arterial ^f incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia ^g incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular ^h incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho ⁱ incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión ^j incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión ^k incluyendo celulitis ^l incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa ^m incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal ⁿ se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix® para tratar un episodio hemorrágico. ^o RAM identificado en postcomercialización ^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix® por infusión continua a través de un catéter venoso central ^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.				

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX®, ver secciones 4.2 y 4.4

Desarrollo de inhibidores.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix® (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix® sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,8 \pm 0,2$ (rango 0,4 a 1,4) UI/dL.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI
de factor IX
requeridas

=

Peso
corporal
(kg)

X

incremento
deseado
de factor IX
(% o UI/dL)

X

1,2 (UI/kg por
UI/dL)*

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.
En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI
de factor IX
requeridas

=

Peso
corporal
(kg)

X

incremento
deseado
de factor IX
(% o UI/dL)

X

1,4 (UI/kg por
UI/dL)*

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana.

Población anciana.



Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

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 solicitud para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191184541
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191184541

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.

**3.6.11. GAMMAGLOBULINA HUMANA ANTITETÁNICA PASTEURIZADA
GRIFOLS 250 UI**

Expediente : 19940369
Radicado : 20201022381
Fecha : 06/02/2020
Interesado : Instituto Grifols S.A

Composición:

Cada Jeringa precargada contiene 250 UI Inmunoglobulina Humana Antitetánica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca.
- Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Hipersensibilidad.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

No administrar por vía intravascular (posibilidad de shock). Debe administrarse por vía intramuscular, teniendo la precaución de aspirar antes de inyectar para asegurarse de que la aguja no está en un vaso sanguíneo.

Son raras las reacciones alérgicas reales tras la inyección intramuscular de inmunoglobulina antitetánica. En caso de shock, deben seguirse las pautas de tratamiento del mismo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Podría aparecer intolerancia a las inmunoglobulinas en aquellos casos excepcionales en que el paciente con deficiencia de IgA tiene anticuerpos contra ésta.

Los pacientes deben estar en observación al menos durante 20 minutos después de la administración del producto.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a la posible transmisión de patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y el despistaje de AgHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.
- El análisis de material genómico del VHC en las mezclas de plasma.
- Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelo. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC, VHA y VHB.

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19 y otros agentes infecciosos transmisibles.

Advertencias

Embarazo y lactancia

No se ha demostrado la inocuidad de este producto para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados por lo que debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas, particularmente en la administración de inmunoglobulina anti-D, indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido.

Efectos sobre la capacidad de conducción

No existe ningún indicio de que la inmunoglobulina humana antitetánica pueda afectar a la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Puede observarse dolor local y aumento de la sensibilidad en el lugar de la inyección; esto se puede prevenir, repartiendo las dosis elevadas en varias inyecciones aplicadas en diferentes regiones anatómicas.

Ocasionalmente puede aparecer fiebre, reacciones cutáneas y escalofríos. En raras ocasiones se han descrito: náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia y reacciones alérgicas o anafilácticas, incluido el shock.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos.

Si se observa cualquier otra reacción adversa, no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones e incompatibilidades

Vacunas con virus vivos atenuados

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de inmunoglobulinas puede disminuir durante un periodo de como mínimo 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como: sarampión, rubéola, paperas, varicela.

Interferencias con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

Incompatibilidades

Gammaglobulina Humana Antitetánica Pasteurizada Grifols® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Inyección intramuscular lenta.

Si se precisan dosis elevadas (≥ 5 ml), se aconseja su administración repartida en dosis fraccionadas y en diferentes regiones anatómicas.

Para administrar la vacuna y la inmunoglobulina antitetánicas deben utilizarse distintas jeringas, agujas y lugares de inyección.

Aparte de la limpieza o desbridamiento de la herida y de administrar la inyección i.m. de inmunoglobulina humana antitetánica, debe iniciarse simultáneamente la inmunización activa con la vacuna antitetánica administrándose ésta en una zona del cuerpo distinta a la de la inmunoglobulina de acuerdo con las siguientes instrucciones:

- Heridas menores y limpias

En personas que se sabe han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica y que han recibido la última dosis de refuerzo en los últimos 10 años, no está recomendado revacunar ni tampoco la utilización de inmunoglobulina antitetánica.

En personas que no han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica, en las que se desconoce o es incierto su estado de inmunización, y cuando han transcurrido más de 10 años desde su último refuerzo, se recomienda una dosis de vacuna. No es necesario administrar inmunoglobulina antitetánica.

- Heridas mayores o sucias

En personas que hayan completado su ciclo de vacunación primaria antitetánica y hayan recibido además su última dosis de refuerzo en los últimos 5 años, no es necesario revacunar; pero si han transcurrido más de 5 años desde su último refuerzo, es necesario administrar una dosis de vacuna. En ambos casos no es necesario administrar inmunoglobulina antitetánica.

En personas que no han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica, y en las que se desconoce o es incierto su estado de inmunización, además de la dosis de vacuna, se administrará inmunoglobulina antitetánica.

La vacuna antitetánica que se utilice puede contener únicamente toxoide tetánico, o toxoide tetánico más toxoide diftérico (vacuna dT adultos). Esta última no debe administrarse en caso de heridas en individuos inmunodeprimidos.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es recomendable que el médico determine si una herida menor es susceptible de estar contaminada, basándose en la probabilidad de que el Clostridium tetani estuviera presente en el objeto causante de la lesión.

Niños y adultos deben recibir la misma dosis.

- Profilaxis del tétanos

Se administrarán 250 UI por vía intramuscular.

Cuando se trate de heridas anfractuosas (sucias, penetrantes, con destrucción de tejido), o infectadas, si han pasado más de 24 horas desde la producción de la herida, o en adultos cuyo peso sea superior a lo normal, podrá duplicarse la dosis (500 UI).

- Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente

Diversos estudios sugieren la utilidad de la administración de inmunoglobulina humana antitetánica en el tratamiento del tétanos manifestado clínicamente utilizando dosis únicas de 3000 a 6000 UI por vía intramuscular en combinación con otras terapias clínicas apropiadas.

Instrucciones para la correcta administración del preparado

Los productos en solución deben someterse a inspección visual de partículas y de coloración antes de su administración.

No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.

Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso.

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 solicitud para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3043557 allegado mediante radicado No. 20201022381

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.

3.6.12. RECORMON SOLUCION INYECTABLE 30000 UI/0,6 mL

Expediente : 19948946
Radicado : 20201024726
Fecha : 10/02/2020
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada jeringa precargada con 0.6 ml contiene 30.000 UI de Epoetina beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Recormon está indicado en:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes dializados.
- El tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no dializados.
- La prevención de la anemia de la prematuridad en recién nacidos con un peso al nacer de 750 a 1500 g y una edad de gestación inferior a 34 semanas.
- El tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con enfermedades neoplásicas no mieloides que reciben quimioterapia.
- El aumento de la producción de sangre autóloga en pacientes participantes en un programa de predonación.

Su uso en esta indicación debe sopesarse con el aumento descrito del riesgo de episodios tromboembólicos. En los pacientes con anemia moderada (Hb 10 - 13 g/dl [6.21 – 8.07 mmol/L], sin ferropenia) sólo se aplicará este tratamiento si no se dispone de sistemas para la conservación de sangre o éstos son insuficientes ante una intervención de cirugía mayor programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en las mujeres o 5 unidades o más en los varones).

Contraindicaciones:

Recormon está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- hipertensión arterial mal controlada.

En la indicación “aumentar el rendimiento de la sangre autóloga”, Recormon no debe utilizarse en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presenten angina de pecho inestable o en pacientes con riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, como los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

Multidosis solamente:

El disolvente contiene alcohol bencílico como conservante y, por tanto, no debe administrarse a lactantes o niños de hasta 3 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis eficaz, debe evaluarse el estado del hierro en todos los pacientes, antes del tratamiento y durante éste, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplementos de hierro, que deberá realizarse siguiendo las directrices terapéuticas.

Recormon contiene fenilalanina como excipiente. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con formas graves de fenilketonuria.

Ausencia de efecto. Las razones más frecuentes de respuesta incompleta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son la ferropenia y la inflamación crónica (por ejemplo, la debida a uremia o cáncer metastásico avanzado). Los siguientes trastornos pueden comprometer también la eficacia del tratamiento con AEE: pérdida hemática crónica, fibrosis de médula ósea, sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal, carencia de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si se han descartado

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



todos los trastornos citados y el paciente presenta una disminución súbita de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos antieritropoyetina, debe contemplarse un examen de la médula ósea para el diagnóstico de una posible aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una aplasia eritrocitaria pura, se debe retirar el tratamiento con epoetina beta y los pacientes no deben pasar a recibir ningún otro estimulante de la eritropoyesis.

Se ha descrito aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina en asociación con el tratamiento con eritropoyetina, incluido Recormon. Se ha observado que estos anticuerpos presentan una reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que en los pacientes con sospecha o presencia confirmada de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina no debe cambiarse el tratamiento a Recormon.

Efectos sobre el crecimiento tumoral

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan fundamentalmente la producción de eritrocitos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse sobre la superficie de diversas células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de neoplasia maligna.

Un estudio clínico controlado, en el que se administró epoetina beta a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ha puesto de manifiesto una supervivencia sin progresión locorregional inferior en pacientes tratados con epoetina beta. Otro estudio clínico en el cáncer de mama, diseñado para identificar un posible efecto positivo de la epoetina beta sobre la supervivencia global en comparación con los controles no tratados, no mostró efectos estadísticamente significativos en la supervivencia global ni en la progresión tumoral. Además, un metaanálisis de los datos de estudios clínicos controlados y aleatorizados con epoetina beta en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer (12 estudios, 2.301 pacientes, incluidos los dos estudios antes mencionados) no reveló ningún efecto negativo estadísticamente significativo sobre la supervivencia o la progresión tumoral.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y pacientes con cáncer tratados con quimioterapia puede producirse un aumento de la tensión arterial (episodios hipertensivos) o un agravamiento de la hipertensión existente, sobre todo en casos de aumento rápido de la Hb. El aumento de la tensión arterial puede tratarse con fármacos antihipertensivos. Si las elevaciones tensionales no pueden controlarse con tratamiento farmacológico, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Recormon. En los pacientes con anemia renal se recomienda, sobre todo al principio del tratamiento, vigilar la tensión arterial regularmente, incluso entre las sesiones de diálisis. En los pacientes con IRC pueden producirse también crisis hipertensivas con síntomas de tipo encefalopático en pacientes que, por lo demás, tienen una tensión arterial normal o baja. Esto requiere la atención inmediata de un médico y cuidados intensivos médicos. Se debe prestar especial atención, como posible signo de alarma, a la aparición súbita de cefaleas de tipo migrañoso con dolor punzante.

La sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia de Recormon.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, con frecuencia es necesario aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en el curso del tratamiento con NeoRecormon, como resultado del aumento de la concentración de Hb. Si la heparinización no es óptima, se puede producir una oclusión del sistema de diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en riesgo de presentar una trombosis de la derivación arteriovenosa, se debe considerar la revisión temprana de esta y la profilaxis de la trombosis mediante la administración de ácido acetilsalicílico, por ejemplo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con insuficiencia renal crónica, puede producirse un aumento moderado y dependiente de la dosis de la cifra de plaquetas, dentro del intervalo normal, durante el tratamiento con NeoRecormon, sobre todo después de la administración intravenosa. Esta elevación remite en el transcurso del tratamiento continuado. Se recomienda vigilar la cifra de plaquetas regularmente durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes que se encuentran en un programa de predonación de sangre autóloga puede haber un aumento de la cifra de plaquetas, principalmente dentro del intervalo normal. En consecuencia, se recomienda determinar la cifra de plaquetas al menos una vez por semana en estos pacientes. Se debe suspender el tratamiento con NeoRecormon si se produce un aumento del número de plaquetas superior a $150 \times 10^9/l$ o si aumenta la cantidad de plaquetas hasta valores por encima del intervalo normal.

En cuanto al uso de NeoRecormon en un programa de predonación de sangre autóloga, deben considerarse las directrices oficiales sobre los principios de donación de sangre, en particular las siguientes:

- solo deben donar los pacientes con un hematocrito $\geq 33\%$ (Hb ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- se debe tener especial precaución con los pacientes que pesen menos de 50 kg;
- el volumen de sangre de una sola extracción no debe exceder de aproximadamente el 12 % del volumen sanguíneo calculado del paciente.

El tratamiento debe reservarse para los pacientes en los que se considere particularmente importante evitar la transfusión de sangre homóloga, teniendo en cuenta la evaluación de los riesgos y beneficios de dichas transfusiones.

En los pacientes que reciben tratamiento por una anemia de la prematuridad, puede producirse un ligero aumento del recuento plaquetario, en especial hasta el día 12-14 de vida, por lo que debe efectuarse una vigilancia regular de las plaquetas.

Pruebas de laboratorio

La cifra de plaquetas, el hematocrito y la concentración de Hb deben vigilarse a intervalos regulares en todos los pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, se han notificado elevaciones del potasio sérico en pacientes que recibían NeoRecormon, aunque no se ha determinado la causalidad. Ante una concentración de potasio elevada o en aumento, se considerará la interrupción de la administración de NeoRecormon hasta que la concentración se haya corregido.

Abuso farmacológico y dependencia

El uso inapropiado por personas sin anemia puede provocar un aumento excesivo de la Hb, que puede asociarse a complicaciones potencialmente mortales relacionadas con el sistema cardiovascular.

No se han notificado casos de dependencia cuando se utiliza la epoetina beta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

NeoRecormon no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Según los resultados de ensayos clínicos en los que participaron 1725 pacientes, se prevé que aproximadamente el 8 % de los pacientes tratados con NeoRecormon presenten reacciones adversas.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos:

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 1, tabla 2 y tabla 3) se enumeran por categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

- Pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuente, 1-10%), en particular durante la fase inicial del tratamiento con NeoRecormon, son los eventos hipertensivos, incluidos la hipertensión, la crisis hipertensiva con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores —como alteraciones del habla o trastorno de la marcha— hasta crisis tónicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la derivación arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la derivación (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina simultáneamente con un aumento de la Hb. Además, en casos aislados se han observado aumentos transitorios de las concentraciones de potasio y fosfato en suero.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica, tratada con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Crisis hipertensiva	Poco frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	
Trombosis de una derivación	Rara
Trombocitosis	Muy rara

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento.

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han evidenciado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no

tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

En la tabla siguiente se presenta la incidencia de las reacciones adversas observada en los ensayos clínicos. Se indica la diferencia existente en la frecuencia de acontecimientos adversos entre los pacientes tratados con Recormon y los del grupo de control.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y con anemia sintomática, tratada con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Evento tromboembólico	Frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Pacientes participantes en un programa de predonación de sangre autóloga

Se ha señalado que los pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga muestran una frecuencia ligeramente mayor de eventos tromboembólicos. Sin embargo, no se ha podido demostrar que exista una relación causal con el tratamiento con NeoRecormon.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas observada en ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que se encontraban en un programa de predonación de sangre autóloga y recibieron tratamiento con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Recién nacidos prematuros

Es muy frecuente que se produzca una caída de los valores de ferritina en suero (>10%)

- Todas las indicaciones

Raramente ($\geq 1/10\,000$ a $\leq 1/1000$) pueden producirse reacciones cutáneas como erupción, prurito, urticaria o reacciones en la zona de inyección. En casos muy raros ($\leq 1/10\,000$) se han notificado reacciones anafilactoides. Sin embargo, en estudios clínicos comparativos no se ha encontrado un aumento de la incidencia de hipersensibilidad.

En casos muy raros ($\leq 1/10\,000$), sobre todo al comenzar el tratamiento, se han referido casos de síntomas gripales, como fiebre, escalofríos, cefalea, dolor en las extremidades, malestar general o dolor óseo. Estas reacciones fueron de naturaleza leve o moderada y disminuyeron al cabo de un par de horas o días.

Experiencia tras la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado a partir de la experiencia or clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$) y de frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica de la ficha técnica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Aplasia eritrocitaria pura ^{1,2}	desconocida	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica ²	desconocida	32

1 V. el apartado 2.4.
2 No se puede calcular la tasa de incidencia ni la categoría de frecuencia a partir de los datos disponibles.

Alteraciones analíticas

Las anomalías de laboratorio registradas en la farmacovigilancia tras la comercialización reflejan la experiencia obtenida en los ensayos clínicos

Interacciones:
No se han realizado estudios específicos de interacciones clínicas.

La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos.

En experimentos con animales la epoetina no aumentó la mielotoxicidad de los medicamentos citostáticos, tales como etopósido, cisplatino, ciclofosfamida y fluorouracilo.

Vía de administración: Intravenosa y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
El tratamiento con Recormon debe ser instaurado por médicos con experiencia en las indicaciones antes citadas. Como se han registrado reacciones anafilactoides en casos aislados, se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica.



Solución inyectable en jeringas precargadas:

Las jeringas precargadas de Recormon están listas para el uso. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse más de una dosis por jeringa; el producto es únicamente para un solo uso.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo, a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL. Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

Con ambas vías de administración, la dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg por semana.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es ≤ 11 g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal dos veces mayor. Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe mantenerse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

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 solicitud para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDS 3.0 de mayo de 2018 allegado mediante radicado No. 20201024726
- Información para prescribir versión CDS 3.0 de mayo de 2018 allegado mediante radicado No. 20201024726

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.

3.6.13. FENOGEST® 225 UI

Expediente : 20075497
Radicado : 20201027632
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 225UI de Hormona foliculo estimulante (FSH) recombinante

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico. Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico. Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas. Tumores dependientes de hormonas. Tumores hipotalámicos o hipofisiarios. Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento. Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo. Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisiarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

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.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante 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 electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización 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, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, 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. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, 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 síndrome de hiperestimulación ovárica 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, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, 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.

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 infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso 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 síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

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 teratógeno de Fenogest®.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

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 ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo al criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

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 solicitud para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto e información para pacientes Versión 1 allegado mediante radicado No. 20201027632
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201027632

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.

3.6.14. FENOGEST 150 UI

Expediente : 20075495
Radicado : 20201027611
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150UI de Hormona foliculo estimulante (FSH) recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico. Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico. Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas. Tumores dependientes de hormonas. Tumores hipotalámicos o hipofisarios. Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento. Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo. Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

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.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso,

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización 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, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, 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. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, 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 síndrome de hiperestimulación ovárica 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, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.



Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, 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.

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 infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso 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 síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

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 teratógeno de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

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 ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico



Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo al criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

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 solicitud para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto e información para pacientes Versión 1 allegado mediante radicado No. 20201027611
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201027611

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

Acta No. 09 de 2020 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.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. GARDASIL-VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Radicado : 20191181631
Fecha : 26/02/2020
Interesado : Mónica León del Río

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informar cual fue el sustento científico para realizar el cambio en el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014 segunda parte numeral 3.1.3.7, en cuento a las contraindicaciones y advertencias que a la letra manifestaba:

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la actualización de la etapa de filtración durante el proceso de fabricación adicional del principio activo: Merck Sharp Dohme Corp, Elkon Virginia USA.

Adicionalmente, de acuerdo a la solicitud del interesado, la Sala considera que las contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia, deben quedar así:

...Contraindicaciones y advertencias:... Síndrome de Guillan-Barre, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos...”

Cambiando el referido concepto mediante Acta No. 08 de 2015, en el sentido de omitir en contraindicaciones y advertencias: “Síndrome de Guillan-Barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos...”

De la misma manera, informar sobre "(...) los resultados de las investigaciones sobre seres humanos y los eventos adversos de las mismas".

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

1. Pregunta: Informar cual fue el sustento científico para realizar el cambio en el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014 segunda parte numeral 3.1.3.7, en cuento a las contraindicaciones y advertencias que a la letra manifestaba:

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la actualización de la etapa de filtración durante el proceso de fabricación adicional del principio activo: Merck Sharp Dohme Corp, Elkon Virginia USA.

Adicionalmente, de acuerdo a la solicitud del interesado, la Sala considera que las contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia, deben quedar así:

...Contraindicaciones y advertencias:... Síndrome de Guillan-Barre, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos...”

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambiando el referido concepto mediante Acta No. 08 de 2015, en el sentido de omitir en contraindicaciones y advertencias: “Síndrome de Guillan-Barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos...”

Respuesta: La Sala aclara al interesado que la diferencia en los textos es debida a un error de edición que se corrigió en el Acta 08 de 2015, numeral 3.12.12.

Si se lee con detenimiento lo que figura el Acta 11 de 2014, numeral 3.1.3.7, en el apartado de precauciones y advertencias “*Síndrome de Guillan-Barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos.*” es un texto que no tiene una redacción que lo enlace con el apartado en el que quedó incluido y corresponde a un error de edición.

La Sala aclara que la información de Síndrome de Guillan-Barré, mialgias, artralgias, cefalea y mareos debe estar incluida en la sección de reacciones adversas o estudios post mercadeo.

2. Pregunta: De la misma manera, informar sobre "(...) los resultados de las investigaciones sobre seres humanos y los eventos adversos de las mismas".

La Sala informa que los resultados de las investigaciones sobre seres humanos y los eventos adversos de las mismas permitieron a la Sala concluir favorablemente en el Acta No. 23 de 2006 SEMPB, numeral 2.1.1.17, Acta No. 34 de 2006 SEMPB, numeral 2.10.30 y confirmada en el Acta No. 12 de 2017 SEMPB numeral 3.1.3.12 en cuanto a la seguridad y eficacia del producto de la referencia, lo cual ha sido complementado con la información del PSUR del periodo comprendido entre el 1 de junio de 2015 al 31 de marzo de 2016.

Adicionalmente, se informa que la Sala revisó una solicitud del titular del producto en el año 2019 y la Sala en el Acta No. 08 de 2019, numeral 3.7.10 conceptuó que no consideraba procedente modificar la información conceptuada en el Acta No. 05 de 2017 SEMNNIMB primera parte, numeral 3.2.3.5.:

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dentro de las precauciones y advertencias lo relacionado con síndrome regional complejo debe quedar únicamente así:

Si bien algunos pacientes posterior a recibir la vacuna, han presentado Síndrome de dolor regional complejo, a la fecha no se ha comprobado o descartado que tienen una relación causal.”

A la fecha, la Sala no tiene información adicional de alertas o problemas de seguridad nuevos que afecten el balance beneficio-riesgo conceptuado.

3.7.2. MICROESFERAS DE RESINA SIR-SPHERES® Y-90

Radicado : 20191251176
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Medirex S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto legal y técnico en el caso de del producto de la referencia acerca de los siguientes temas:

1. Las Microesferas de resina SIR-Spheres® Y-90 son un dispositivo médico implantable activo (AIMD) según lo establece el CVL aportado, quisiéramos

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corroborar si en Colombia se debe tramitar este tipo de productos con una solicitud de registro sanitario nuevo para Dispositivos Médicos de Riesgo IIB, como establece el Decreto 4725 de 2005 Regla 10 ítem “d) Los dispositivos médicos activos destinados a emitir radiaciones ionizantes y que se destinen a la radiología con fines diagnósticos y terapéuticos, incluidos los productos para controlar y vigilar dichos productos o que influyan directamente en el funcionamiento de los mismos, se incluirán en la clase IIB” o se debe proceder como registro sanitario de medicamentos.

2. Adicionalmente quisiéramos saber si es necesario una certificación adicional por parte del INVIMA, para el manejo de este tipo de productos, teniendo en cuenta que Medirex S.A.S. cuenta con la certificación de capacidad de almacenamiento y acondicionamiento de Dispositivos Médicos para importar.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las microesferas de resina Sir-Spheres® Y-90 no son un medicamento. Lo anterior, con base en la definición de medicamento establecida en el Artículo 2 del Decreto 677 de 1995, dado que las esferas funcionan como transportador de un emisor de radiaciones.

Con relación a la pregunta No. 2 la Sala da traslado a la Dirección de Dispositivos Médicos y Reactivos Diagnósticos de la consulta para lo de su competencia.

3.7.3. KEYTRUDA EN COMBINACION CON AXITINIB

Radicado : 20201007449 / 20201021350
Fecha : 04/02/2029
Interesado : MSD

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

Por medio del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.3 y la Resolución 2019056628 del 16 de Diciembre de 2019, se aprobó la siguiente indicación para el producto Keytruda con expediente 20085509:

“Keytruda, en combinación con Axitinib, está indicado para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de celular renales avanzado (CCR)”

Por lo cual solicitamos se nos aclare lo siguiente:

- ¿El producto Axitinib puede ser prescrito, autorizado y utilizado por los médicos tratantes y EPS, en combinación con Keytruda para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado?, esto teniendo en cuenta que la indicación se encuentra autorizada en el registro sanitario de Keytruda conforme al Acta No. 14 de 2019, sin embargo, el registro sanitario de Axitinib no lo incluye expresamente y es entendible que no se requiere un concepto adicional para Axitinib dado que el producto ya está incluido en el concepto de Keytruda.

Mediante alcance al radicado No. 20201007449, presentado con escrito No. 20201021350, el interesado adicionalmente solicita:

Que en el plazo interino hasta la publicación del concepto final, se publique un concepto ratificando la aprobación de la indicación de Pembrolizumab en combinación con Axitinib, incluyendo que el estudio principal que dio origen a la aprobación de esta indicación fue el

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



“KEYNOTE-426 Estudio fase III de Pembrolizumab mas Axitinib versus Sunitinib monoterapia en carcinoma de célula renal localmente avanzado o metastásico”, presentado en el radicado de solicitud de ampliación de indicaciones con el número 20191027337, folios 339 a 1715.

Lo anterior de acuerdo al concepto del Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.3 y la Resolución 2019056628 del 16 de Diciembre de 2019, que aprobó la siguiente indicación para el producto Keytruda con expediente 20085509:

“Keytruda, en combinación con Axitinib, está indicado para el tratamiento de la primera línea de pacientes con carcinoma de celular renales avanzado (CCR)”

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que mediante el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3 aprobó la indicación mencionada, sin embargo, su inclusión en los registros sanitarios correspondientes depende de la solicitud que realice cada titular.

Así mismo, la Sala remite al interesado al numeral 3.7.6 de la presente Acta.

3.7.4. NUSINERSEN

Radicado : 20201007088
Fecha : 16/01/2020
Interesado : Coomeva

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Ante la mención que “aclara que la edad de inicio de uso para Nusinersen incluye los niños con 6 años cumplidos, es decir antes de cumplir los 7 años”, se solicita una nueva revisión y aclaración sobre el tema, toda vez que la indicación Invima del medicamento Nusinersen actualmente aprobada (y disponible en la página del Invima al día de hoy), plantea explícitamente su indicación para inicio de tratamiento en menores de 6 años.

De contemplar la inclusión de pacientes con dicha edad cumplida (en contraposición con lo definido en la indicación actual del Invima y agencias regulatorias como EMA), se sugiere respetuosamente la modificación, ajuste y especificación en la redacción de la indicación aprobada para el medicamento.

2. Por otro lado, y con respecto a la referencia de revisión y modificación de la indicación del medicamento, mediante las Actas No. 13 y 14 de 2019 SEMNNIMB y los links referenciados para la consulta, me permito informar que dichos links generan error al momento de consultarlos por la web.

Adicionalmente, en búsqueda de las Actas referenciadas por otras vías, aunque se logran obtener, no contienen en ningún apartado o mención sobre el medicamento Nusinersen. Por lo anterior, se solicita compartir las Actas referenciadas en el concepto o los links correspondientes, con el fin de realizar la respectiva consulta sobre el tema.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aclara con base en los resultados del estudio CHERISH, que la indicación del producto con principio activo Nusinersen es la siguiente:

El medicamento nusinersen está indicado para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q tipo 1 (Werdnig-Hoffman) en menores de 6 meses y en pacientes con atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 con escala funcional motora de Hammersmith ≥ 10 y ≤ 54 en pacientes hasta los 6 años de edad en ambos casos confirmados con diagnóstico genético.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En la atrofia espinal 5q tipo 1 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante las escalas CHOP-INTEND y HINE y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

En la atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante escala funcional motora de hammersmith y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Con relación a los enlaces para consultar las actas publicadas, se informa que pueda acceder actualmente a través de la siguiente ruta:

www.invima.gov.co > Productos vigilados > Sala Especializada de Medicamentos de síntesis química y biológica > Sala especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos > Actas y agendas- SEMNNIMB.

3.7.5. EPISALVAN GEL

Radicado : 20201008560 / 20201011534
Fecha : 22/01/2020
Interesado : Uno Healthcare

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Se tenga en cuenta la información técnica expuesta, dentro de la Sesión que realizará la Sala Especializada para estudiar la categoría de Episalvan Gel, como medicamento.
2. Se proceda a otorgar el concepto de Episalvan Gel como medicamento para que el Ministerio de Salud pueda crear el ingrediente activo en las tablas de referencia y luego Invima pueda asignar un código IUM por excepción, como Identificador Único de Medicamento (IUM) para el medicamento Episalvan Gel, debido a que el mismo está siendo autorizado en Colombia únicamente a través de la figura de Medicamentos Vitales No Disponibles.
3. Generar internamente los alineamientos necesarios con el Ministerio de Salud para brindar el concepto de Episalvan como medicamento, a fin de que el IUM por excepción sea otorgado.

Adicionalmente, el interesado allega alcance al radicado No. 20201008560 mediante radicado No. 20201011534 anexando la carta firmada por el responsable Área Regulatorios de Amryt Pharmaceuticals DAC, la cual es la confirmación de que la información anexada al radicado inicial, fue autorizada por ellos.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Pregunta 1. Se tenga en cuenta la información técnica expuesta, dentro de la Sesión que realizará la Sala Especializada para estudiar la categoría de Episalvan Gel, como medicamento.

Respuesta: Tenida en cuenta la información, la Sala considera que el producto de la referencia es un producto fitoterapéutico y remite al interesado al concepto del Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.2 y Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5

Pregunta 2. Se proceda a otorgar el concepto de Episalvan Gel como medicamento para que el Ministerio de Salud pueda crear el ingrediente activo en las tablas de referencia y luego Invima pueda asignar un código IUM por excepción, como Identificador Único de Medicamento (IUM) para el medicamento Episalvan Gel, debido a que el mismo está siendo autorizado en Colombia únicamente a través de la figura de Medicamentos Vitales No Disponibles.

Respuesta: La Sala reitera que es un producto fitoterapéutico y no considera pertinente cambiar su concepto de manera excepcional. Se le aclara al interesado que este producto no ha sido conceptuado para incluir en la lista de medicamentos vitales no disponibles por la Sala, dado que no cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004.

Pregunta 3. Generar internamente los alineamientos necesarios con el Ministerio de Salud para brindar el concepto de Episalvan como medicamento, a fin de que el IUM por excepción sea otorgado.

Repuesta: La sala remite al interesado a las consideraciones del punto 1 y 2.

3.7.6. PEMBROLIZUMAB EN COMBINACIÓN CON AXITINIB

Radicado : 20201015146
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Bristol Myers de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Para la aprobación de una nueva indicación de uso de dos medicamentos como terapia combinada, ¿es necesario que, en los registros sanitarios de los dos medicamentos, esté expresamente aprobado el uso combinado de los dos medicamentos?
2. En caso de que la respuesta a la anterior pregunta sea afirmativa, ¿cuáles son los criterios para otorgar la aprobación de la indicación en uno solo de los registros sanitarios y dejar el otro registro sanitario sin aprobación expresa de la misma indicación?
3. Cuando el Invima solo ha aprobado de manera expresa el uso combinado en el registro sanitario de uno de los dos medicamentos, al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención de los dos medicamentos?

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

1. Para la aprobación de una nueva indicación de uso de dos medicamentos como terapia combinada, ¿es necesario que, en los registros sanitarios de los dos medicamentos, esté expresamente aprobado el uso combinado de los dos medicamentos?

Respuesta: La Sala le recuerda al interesado que conceptúa sobre indicaciones para principios activos en una presentación y posología definidas, bien sea solos o en asociación, sin embargo, la inclusión de las indicaciones reivindicadas en cada registro sanitario se realiza a partir de solicitudes expresas de cada titular.

2. En caso de que la respuesta a la anterior pregunta sea afirmativa, ¿cuáles son los criterios para otorgar la aprobación de la indicación en uno solo de los registros sanitarios y dejar el otro registro sanitario sin aprobación expresa de la misma indicación?

Respuesta: La Sala evalúa las solicitudes de modificación de Registro Sanitario a solicitud de los interesados con base en la información allegada y aplica para productos con las mismas composiciones y forma farmacéutica, sin embargo, cada titular deberá solicitar la inclusión de las modificaciones en el Registro Sanitario de manera expresa.

3. Cuando el Invima solo ha aprobado de manera expresa el uso combinado en el registro sanitario de uno de los dos medicamentos, al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención de los dos medicamentos?

Respuesta: La Sala considera que, en línea con lo expresado en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, la promoción debe limitarse a lo que está aprobado explícitamente en el Registro Sanitario.

Cuando se aprueba una indicación para el uso simultáneo de dos principios activos, la promoción debe hacer referencia al uso simultáneo de los dos principios activos, sin embargo, no obliga ni excluye la posibilidad de uso de nombres comerciales.

3.7.7. AXITINIB

Radicado : 20201018889
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Bristol Myers de Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

1. Para los productos cuyo principio activo es Axitinib ¿Cuáles son las indicaciones o usos aprobados en los registros sanitario otorgados por el Invima?
2. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, se encuentra aprobado en alguno de los registros sanitarios de medicamentos con principio activo axitinib?

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, es un uso no incluido en el registro sanitario o una indicación no aprobada por el Invima para Axitinib?
4. Al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención del uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

1. Para los productos cuyo principio activo es Axitinib ¿Cuáles son las indicaciones o usos aprobados en los registros sanitario otorgados por el Invima?

Respuesta: La Sala aclara que la indicación actualmente aprobada para productos cuya composición es Axitinib 1 mg y 5 mg en forma de tableta recubierta es la siguiente:

“Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR) después del fracaso de un tratamiento sistémico previo.”.

Adicionalmente, en el registro sanitario del producto que contiene pembrolizumab está aprobada la indicación:

Carcinoma de células renales

Pembrolizumab, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

2. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, se encuentra aprobado en alguno de los registros sanitarios de medicamentos con principio activo axitinib?

Respuesta: Como se puede observar en la respuesta a la primera pregunta, a la fecha, la indicación de la asociación pembrolizumab-axitinib en carcinoma de células renales avanzado, no se encuentra incluida en el registro sanitario del producto que contiene axitinib.

3. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, es un uso no incluido en el registro sanitario o una indicación no aprobada por el Invima para Axitinib?

Respuesta: Se aclara al interesado que axitinib en monoterapia tiene aprobada la siguiente indicación:

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR) después del fracaso de un tratamiento sistémico previo.

El uso asociado con pembrolizumab en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR) fue aprobada en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3 y por tanto solo aplica para la asociación.

Por tanto, el uso de axitinib en asociación con pembrolizumab en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR) no corresponde a un UNIRS, ni a una indicación no aprobada en el Invima para axitinib, sino que esta

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociación está avalada por la evaluación realizada a la solicitud del titular de pembrolizumab en dicha patología.

4. Al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención del uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado?

Respuesta: La Sala considera que, en línea con lo expresado en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, la promoción debe limitarse a lo que está aprobado explícitamente en el Registro Sanitario.

Cuando se aprueba una indicación para el uso simultáneo de dos principios activos, la promoción debe hacer referencia al uso simultáneo de los dos principios activos, sin embargo, no obliga ni excluye la posibilidad de uso de nombres comerciales.

Por último, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio al titular del producto con principio activo axitinib para que ajuste su indicación e información farmacológica en lo que corresponde a la indicación en asociación con pembrolizumab conceptuada en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3:

Carcinoma de células renales

pembrolizumab, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

3.7.8. OMNITROPE® SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1.5 mL
OMNITROPE® SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10 MG / 1.5 mL

Radicado : 20191225336 / 20191256740 / 20193011462/ 20203000752

Fecha : 27/01/2020

Interesado : Grupo de Medicamentos y Productos Biológicos / Sandoz – Novartis de Colombia

Solicitud: El grupo de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora tener en consideración la información adicional que el titular Sandoz allega, relacionada con la denuncia sobre posible manipulación de datos preclínicos por parte del proveedor LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH, respecto a la evaluación de riesgo para los productos potencialmente involucrados.

En este sentido, se informa que Sandoz realizó una auditoria en proveedor LPT del 11 al 13 de Diciembre de 2019. La evaluación se encuentra en proceso, por lo que, en caso de evidenciarse algún hallazgo o preocupación, les informaremos a fines de Enero de 2020.

Así mismo, fue realizada una evaluación de riesgo para los productos relacionados con el caso, basada en la información con la que se cuenta en este momento. Allegamos el reporte generado de esta evaluación para los productos señalados en la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la correspondencia allegada con escritos No. 20193011462 de 28/11/2019 y 20203000752 de 27/01/2020, mediante la cual se adjuntan los radicados No. 20191225336 de 15/11/2019 y 20191256740 de 20/12/2019 y se encuentra atenta a los resultados de la auditoria al laboratorio Laboratory of Pharmacology and Toxicology GmbH LPT.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.9. PRODUCTO INTRAARTICULARES QUE CONTENGAN ACIDO HIALURONICO, HIALURONATO DE SODIO Y/O POLIMERO HILANO G-F20

Radicado : 20201035866
Fecha : 21/02/2020
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El grupo de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Conceptuar sobre la información científica aportada por Sanofi, según la consulta interna realizada con la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, toda vez que en las Actas publicadas en la página web de Invima, emitidas por la SEMNNIMB y por la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de Diagnóstico IN VITRO, no se encuentra ningún emitido concepto a la fecha.
2. Modificar el concepto emitido en relación con los productos intraarticulares que tengan como componente Ácido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y/o Polímero Hilano G-F20 (hilano A : hilano B 9:1) conforme con los argumentos planteados en los antecedentes, en el sentido de que los productos que contengan dichos componentes, como lo es Synvisc® y Synvisc One®, se mantengan clasificados regulatoriamente como medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que en Acta No. 01 de 2018 Conjunta SEMNNIMB- SEDMRDI se conceptuó que los productos intraarticulares que tengan como componente ácido hialurónico, hialuronato de sodio y/o polímero hilano G-F20 (hilano A : hilano B 9:1) deben ser clasificados como dispositivos médicos clase III.

3.7.10. CONSULTA EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS POR VÍA DECRETO 677 DE 1995

Radicado : 20203000539
Fecha : 20/01/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos INVIMA

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora indicar si los medicamentos biológicos que son reconocidos en otras agencias sanitarias como biosimilares y cuya evaluación farmacológica fue aprobada bajo la vía del decreto 677 de 1995, el tipo de información clínica presentada para soportar la eficacia y seguridad corresponde a estudios clínicos propios o diseñados por comparación con productos innovadores. En el caso de que correspondan a estudios clínicos diseñados por comparabilidad con productos innovadores, el grupo de Registros Sanitarios solicita se indique si es procedente que sea aprobado el Registro Sanitario por la vía del Decreto 677 de 1995.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que la evaluación farmacológica para el proceso de registro sanitario, se realiza de acuerdo con las normas vigentes en su momento; para el caso de productos biológicos, el Decreto 677 de 1995 fue la referencia hasta agosto de 2017 y con base en éste fue procedente realizar los trámites respectivos.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala aclara que para productos biológicos la norma vigente desde agosto de 2017 es el Decreto 1782 de 2014, por tanto, las evaluaciones farmacológicas, tanto para productos biológicos nuevos como para renovaciones, se realizan a la luz de este Decreto.

3.7.11. PRODUCTO HORMONA PARATIROIDEA

Radicado : 20201027560
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Grupo de apoyo Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora indicar si el producto hormona paratiroidea marca NATPAR y el producto Teriparatide son el mismo producto y están indicados para la misma patología.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el producto NATPAR corresponde a la hormona paratiroidea completa (1-84) humana de origen recombinante y le corresponde la norma farmacológica 9.2.3.0.N10 (capítulo de hormonas y reguladores hormonales, en el apartado otros), mientras que teriparatida de origen recombinante corresponde a la fracción activa de la hormona paratiroidea (1-34), incluida en la norma 8.2.6.0.N10 (metabolismo del calcio).

De la misma manera, la Sala aclara que las indicaciones para la hormona paratiroidea y teriparatida corresponden a las conceptuadas en las Actas No. 01 de 2018 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.1.1.2 y Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, respectivamente, así:

Hormona paratiroidea:

Indicado como tratamiento adyuvante para pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico que no pueden ser controlados adecuadamente con el tratamiento estándar (Calcio y vitamina D).

Teriparatida:

Teriparatida está indicado en adultos.

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.

Por último, la Sala aclara el concepto del Acta No. 01 de 2018 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.1.1.2 en cuanto a que la evaluación farmacológica de los productos allí conceptuados se encuentra en la norma farmacológica 9.2.3.0.N10 (capítulo de hormonas y reguladores hormonales, en el apartado otros).

3.7.12. ACLARACIÓN DE INDICACIÓN DEL MEDICAMENTO FLEBOGAMMA

Radicado : 20201052709
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Salud Total

Acta No. 09 de 2020 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 aclarar la indicación del medicamento Flebogamma en lo relacionado a “reposición en inmunodeficiencia secundaria”, teniendo en cuenta que esta puede ser entendida como cualquier patología clínica que disminuya las defensas del paciente, y de acuerdo a la ficha original de AEMPS y de otras inmunoglobulinas del mercado esta condición está asociada solamente a mieloma o leucemia linfocítica crónica.

CONCEPTO: Revisada la 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.

3.7.13. SOLICITUD INFORMACIÓN DE EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA NUSINERSEN (SPINRAZA)

Radicado : 20201063483
Fecha : 19/03/2020
Interesado : EPS Sura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de manera amplia y suficiente, acerca de la evaluación farmacológica realizada por el INVIMA al medicamento Nusinersen, como lo es la presentación comercial Spinraza solución inyectable, y muy especialmente, informar las consideraciones y el análisis en relación con la característica de eficacia del producto, teniendo presente los aspectos previamente mencionados, en especial que el mismo se encuentra en una fase de investigación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que los conceptos emitidos por ésta, se basan en la evaluación integral de la información presentada con base en la normatividad vigente. Para el medicamento de la referencia, esta evaluación condujo a concluir favorablemente sobre el balance riesgo-beneficio.

Igualmente, la Sala aclara que no tiene en su consideración los aspectos de costos para definir sobre el beneficio de un producto, lo cual es competencia de otras instancias.

Teniendo en cuenta los reportes de los estudios clínicos presentados, la Sala establece las condiciones del Registro del producto para su uso en indicaciones, grupo etario, contraindicaciones, precauciones, advertencias y posología. En el caso de este producto en particular, la Sala estableció la restricción de limitar su uso dependiendo de la respuesta clínica observada.

Por último, la Sala precisa que el proceso de evaluación no finaliza con el otorgamiento del Registro Sanitario, sino que éste continúa, de acuerdo con las funciones de Invima a través de los procesos de vigilancia de su seguridad y eficacia durante la comercialización.

3.7.14. SPINRAZA® 12 mg/5ml SOLUCIÓN INYECTABLE (NUSINERSEN)

Radicado : 20201040475
Fecha : 27/02/2020
Interesado : Gerente Regional Suroccidente Coomeva EPS S.A.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora revisar y dar respuesta a la solicitud de aclaración radicada por el interesado referente al alcance del grupo etario de la indicación del medicamento de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en los términos de sus competencias emite conceptos técnicos científicos con relación a la seguridad y eficacia de los medicamentos, por lo cual aclara con base en los resultados del estudio CHERISH, que la indicación del producto con principio activo Nusinersen es la siguiente:

El medicamento nusinersen está indicado para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q tipo 1 (Werdnig-Hoffman) en menores de 6 meses y en pacientes con atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 con escala funcional motora de Hammersmith ≥ 10 y ≤ 54 en pacientes hasta los 6 años de edad en ambos casos confirmados con diagnóstico genético.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En la atrofia espinal 5q tipo 1 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante las escalas CHOP-INTEND y HINE y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

En la atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante escala funcional motora de hammersmith y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Adicionalmente, en ese sentido se precisa, que el alcance del concepto de Sala, se refiere a la información farmacológica del producto, pero no tiene injerencia en temas de control de precios, que es el argumento de la consulta.

3.7.15. NEULASTIM

Radicado : 20201057547 - 20201064003
Fecha : 20/03/2020
Interesado : Auditor en Salud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a las siguientes inquietudes asociadas al producto:

- Al consultar resumen de características de producto en medicamentos de su plataforma publica, observamos que el en aparte de dosificación del medicamento Neulastim Solucion Inyectable 6 mg/0.6 mL, se menciona: "El tratamiento con Neulastim, debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología". De acuerdo a esto ¿la experiencia hace referencia a una especialización en oncología por parte del médico o la hoja de vida del médico que indique experiencia considerable en servicios y atención de pacientes oncológicos?
- El resumen de características de los demás medicamentos listados anteriormente no menciona "que deben ser iniciados por un médico con experiencia en oncología". ¿Podríamos interpretar que un médico general capacitado y entrenado en la

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



supervisión de aplicación de este tipo de medicamentos puede realizar esta actividad en nuestra IPS, claramente acompañado por los profesionales que integran nuestra sala de procedimientos?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que la prescripción debe ser realizada por el especialista y la supervisión de la administración puede ser realizada por un médico con entrenamiento y/o experiencia en el manejo de la patología.

3.7.16. MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTO DE CÁNCER

Radicado : 20201054478
Fecha : 09/03/2020
Interesado : Especialista Hemato-oncología

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a las inquietudes detalladas en correspondencia, asociadas de acuerdo al interesado, a la falta de opciones terapéuticas costo-efectivas con registros INVIMA en armonía con la literatura mundial en cáncer.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le agradece el interés en la solución de los problemas terapéuticos en el país, relacionados con costo-efectividad; no obstante, el Ministerio de Salud y Protección Social cuenta con la Resolución 1885 de 2018 que permite a las sociedades científicas proponer terapias debidamente sustentadas con literatura científica y que no cuentan con la indicación en el registro sanitario; por ello, la Sala recomienda que se utilice este recurso adjuntando la evidencia científica correspondiente al Ministerio de Salud.

De la misma manera, la Sala aclara que en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social, podrá encontrar el formato y guía para tramitar dicha solicitud, así como otra información de utilidad para el caso:

<https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/MIPRES.aspx>

3.7.17. CONCEPTO MEDICAMENTO CONTRAINDICADO

Radicado : 20201062089
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Hugo Andrés Vargas Rendón

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a qué significa que un medicamento esté contraindicado.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el Artículo 2 del Decreto 677 de 1995, define el término contraindicación como sigue:

“Contraindicación. Situación clínica o régimen terapéutico en el cual la administración de un medicamento debe ser evitada.”

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.18. NEURONOX 50 UI

Expediente : 20049561
Radicado : 20191020865
Fecha : 03/01/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios INVIMA

Composición: Cada vial contiene 50 UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones : Neuronox® está indicado en el tratamiento de blefarospasmo esencial benigno en pacientes con edad igual o superior a los 18 años. 2- neuronox® está indicado para el tratamiento de deformidad de pie equino debido a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 años ó más. 3- mejora temporal de las arrugas glabellares serias que van de moderadas a severas asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o procerus en adultos con edad superior a 18 años y por debajo de 65 años.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a si la información clínica presentada en el radicado No 20191020865 del 06/02/2019 por el cual se solicitó la evaluación farmacológica del producto en referencia, contiene información suficiente para respaldar la ruta de expediente completo (producto nuevo) o por el contrario dicha información corresponde a la ruta de comparabilidad.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información farmacológica presentada corresponde a la ruta abreviada de comparabilidad con base en lo señalado en el Artículo 5-Rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica del Decreto 1782 de 2014.

3.7.19. INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN EL LISTADO UNIRS - POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

Radicado : 20201027666
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora dar información de los medicamentos incluidos en el Listado UNIRS, con respecto a si se encuentran contraindicados en población pediátrica.

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

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. GALVUS MET 50 mg / 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Radicado : 20201004064
Fecha : 13/01/2020

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta con película contiene 50 mg de Vildagliptina + 500 mg de Metformina

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.1.3, donde se aprueba nuevas indicaciones del producto Vildagliptina 50 mg + Metformina 500 mg, tableta recubierta, se hace extensivo a las siguientes concentraciones: Vildagliptina 50 mg + Metformina 850 mg tableta recubierta y Vildagliptina 50 mg + Metformina 1000 mg tableta recubierta.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.20 publicada en la página web del Invima.

3.8.2. TICAGREL 90

Radicado : 20201008523

Fecha : 17/01/2020

Interesado : AstraZeneca

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

Siendo AstraZeneca Colombia S.A.S., titular de los registros sanitarios de los productos Brilinta® 60 mg INVIMA 2016M-0017409 y Brilinta® 90 mg INVIMA 2017M-0012872-R1 y como responsable del programa de investigación y desarrollo clínico de la molécula Ticagrelor, principio activo del producto nombrado en la referencia, Ticagrel 90 Registro Sanitario INVIMA 2019M-0019317, se solicita lo siguiente:

1. Cuáles son los estudios clínicos presentados por el titular de Ticagrel 90, Registro Sanitario INVIMA 2019M-0019317, Alkem Laboratories Ltd, para soportar el uso de su producto en la indicación aprobada:

“Ticagrelor 90 mg está indicado en la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con historia de infarto al miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos.”

2. Que se aclare el Acta de la Comisión Revisora donde se dio concepto positivo a esa solicitud.

Así mismo, solicitamos que en caso de no existir soporte científico que respalde la indicación aprobada sea llamado a revisión de oficio el producto Ticagrel 90 con el fin de que ajuste de forma inmediata su indicación a la científicamente soportada.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite ratificar que la indicación para los productos con principio activo ticagrelor 90 mg tableta corresponde a la siguiente:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ticagrelor está indicado para ser coadministrado con ácido acetilsalicílico (ASA) para la prevención de episodios atero-trombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

De acuerdo con lo anterior, se llama a revisión de oficio a los productos con principio activo ticagrelor 90 mg en tableta que no estén ajustados al presente concepto con el fin de adoptarlo.

**3.8.3. INCONTIL 5mg
INCONTIL 10mg**

Radicado : 20201010353

Fecha : 21/01/2020

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar respecto al el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019 numeral 3.7.6 en el sentido de aclarar que la aprobación de la evaluación farmacológica se basó en estudios divulgados y por ende se puede continuar con el trámite de registro sanitario nuevo, ya que no se está incumpliendo con lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.6, en el sentido que la información presentada por el laboratorio permite hacer un balance beneficio-riesgo favorable para el producto que contiene solifenacina 5 y 10 mg en la indicación solicitada, información basada en estudios realizados por el desarrollador del producto innovador.

Dado que el titular del producto innovador obtuvo registro sanitario con protección de datos (Acta No. 24 de 2014 SEMPB, numeral 3.1.1.6), el competidor no podrá obtener el registro sanitario hasta tanto no haya vencido dicha protección (mayo 2021), lo que no es obstáculo para que inicie el trámite de evaluación farmacológica previamente; toda vez que el Decreto 2085 de 2002, en su artículo 2, dispone que no se podrá utilizar directa o indirectamente la información no divulgada como apoyo para la aprobación de otra solicitud sobre esa misma entidad química.

3.8.4. HERZUMA 150 MG POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION

Radicado : 20201018273

Fecha : 31/01/2020

Interesado : Raisbeck & Castro

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.2.2 y a la Resolución No. 2019050572 en el sentido de:

1. Aclarar que términos debes ser empleados para el texto del producto:
 - a. Cáncer de mama **temprana** o Cáncer de mama **precoz**
 - b. Cáncer gástrico **metastásico** o Cáncer gástrico **avanzado**

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. De ser el caso, se sirva realizar las correcciones respectivas al acto administrativo con el fin de evitar cualquier tipo de inconveniente a futuro.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.2 en cuanto a que las indicaciones del producto de la referencia corresponden a las siguientes:

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado:

Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2- positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica

3.8.5. HERZUMA 440 MG POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION

Radicado : 20201018265
Fecha : 31/01/2020
Interesado : Raisbeck & Castro

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emitido mediante Acta No. 12 de 2019 numeral 3.2.3 y a la Resolución No. 2019053005 en el sentido de:

1. Aclarar que términos debes ser empleados para el texto del producto:
 - c. Cáncer de mama **temprana** o Cáncer de mama **precoz**
 - d. Cáncer gástrico **metastásico** o Cáncer gástrico **avanzado**
2. De ser el caso, se sirva realizar las correcciones respectivas al acto administrativo con el fin de evitar cualquier tipo de inconveniente a futuro
3. Aclarar a que hace referencia la cita:

“cabe señalar que en el presente acto administrativo solo fue acogido únicamente lo concerniente al tema farmacológico”

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3 en cuanto a que las indicaciones del producto de la referencia corresponden a las siguientes:

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado:

Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2- positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

3.8.6. XELJANZ® 5 mg

Radicado : 20201038141
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.1.3, con el fin de incluir explícitamente la aprobación de la nueva indicación y dosificación de colitis ulcerativa, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas e interacciones del producto de la referencia, conforme a lo solicitado en el radicado inicial 20191000895 el 03 de Enero de 2019, a lo descrito en la solicitud incluida en el mismo numeral, y tal cual se encuentra descrito en la información para prescribir y el inserto versión CDS 17.0 del 29 de mayo de 2018_v2.0, aprobados por su Despacho en dicho concepto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.3, el cual es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.11, 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
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 17.0 del 29 de mayo de 2018_v2.0 allegado mediante radicado No. 20191153231
- Información para prescribir versión 17.0 del 29 de mayo de 2018_v2. allegado mediante radicado No. 20191153231

Nuevas indicaciones:

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® / XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés).

Artritis Psoriásica.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



XELJANZ® / XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ (tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Nueva dosificación:

Posología y métodos de administración.

Posología.

No se ha estudiado Xeljanz® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con Xeljanz® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de Xeljanz XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

Xeljanz®

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrada dos veces al día.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletas a Xeljanz® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El día siguiente a la última dosis de **Xeljanz® 5 mg**, se puede cambiar a los pacientes tratados con **Xeljanz® 5 mg** dos veces al día a **Xeljanz® XR 11 mg** una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

Xeljanz®.

La dosis recomendada de **Xeljanz®** es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDsc).

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a **Xeljanz® 5 mg** dos veces al día.

Xeljanz® XR.

La dosis recomendada de **Xeljanz® XR** es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDsc.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con **Xeljanz® 5 mg** dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriasisica es aplicable a **Xeljanz 5 mg** dos veces al día y **Xeljanz® XR 11 mg** una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletas a Xeljanz® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de **Xeljanz® 5 mg**, se puede cambiar a los pacientes tratados con **Xeljanz® 5 mg** dos veces al día a **Xeljanz® XR 11 mg** una vez al día.

Posología en Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de **Xeljanz** para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a grave es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con **Xeljanz 5 mg** dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de **Xeljanz 10 mg** administrado dos veces al día.

Ajustes de la dosis debido a alteraciones de laboratorio

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con **Xeljanz® / Xeljanz® XR** en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Recuento Bajo de Linfocitos	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥500.	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con **Xeljanz® / Xeljanz® XR** en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para pacientes que reciben Xeljanz® 5 mg dos veces al día interrumpir la administración de Xeljanz®. Cuando el RAN sea >1000 reanudar el tratamiento con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. Para pacientes que reciben Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de Xeljanz® XR. Cuando el RAN sea >1000 reanude el tratamiento con Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR .

Se recomienda no iniciar el tratamiento con **Xeljanz® / Xeljanz® XR** en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤2 g/dL y de ≥9,0 g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa (incluyendo, pero no limitándose a aquellos sometidos a hemodiálisis).

Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis de Xeljanz® no debe exceder los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepática severa. La dosis recomendada de **Xeljanz®** es de 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. **Xeljanz** no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de **Xeljanz** es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de la función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de **Xeljanz®** 5 mg una vez al día o **Xeljanz® XR** una vez cada dos días, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de **Xeljanz®** es 5 mg una vez al día o de **Xeljanz® XR** es 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación

Artritis Reumatoide.

La dosis de **Xeljanz®** no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol). En pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de **Xeljanz®** no debe superar los 5 mg una vez al día

La coadministración de **Xeljanz®** con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con **Xeljanz®**.

Artritis Psoriásica.

La dosis recomendada de **Xeljanz®** es de 5 mg una vez al día, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis recomendada de **Xeljanz®** es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de **Xeljanz** debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de **Xeljanz** debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de Xeljanz® / Xeljanz® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®/Xeljanz® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xeljanz® / Xeljanz® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para Xeljanz® 5 mg dos veces al día y para Xeljanz® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y a Xeljanz 10 mg dos veces al día.

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y Xeljanz®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con Xeljanz® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas se reportaron con Xeljanz®, se cuentan la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides que, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista,

Acta No. 09 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz® / Xeljanz® XR en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infecciones latentes o activas.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de Xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo, herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con Xeljanz®. Se desconoce el impacto de Xeljanz® / Xeljanz® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con Xeljanz®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz® / Xeljanz® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de Xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con Xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo Xeljanz® / Xeljanz® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con Xeljanz® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de Xeljanz®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis Psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían Xeljanz® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con Xeljanz® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de Xeljanz. En toda la experiencia del tratamiento con Xeljanz para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con Xeljanz®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para La colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con Xeljanz y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Xeljanz® / Xeljanz® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron Xeljanz®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante.

Neutrófilos:

El tratamiento con Xeljanz® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm³, deberá interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con Xeljanz® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses

Lípidos:

El tratamiento con Xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Xeljanz®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con Xeljanz® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo Xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el herpes zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos anti varicela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T anti varicela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal severa o moderada.

En los ensayos clínicos, Xeljanz® / Xeljanz® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, Xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado Xeljanz® / Xeljanz® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica.

Xeljanz® / Xeljanz® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Colitis ulcerativa.

Xeljanz no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento Inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de Xeljanz® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar Xeljanz® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nuevas reacciones adversas:

Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con Xeljanz® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de Xeljanz® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz®.

Artritis Psoriásica.

Se estudió Xeljanz® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con Xeljanz® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a Xeljanz® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



día, 196 pacientes recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desórdenes intestinales.

Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con Xeljanz® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando Xeljanz® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de Xeljanz® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica.

En la artritis psoriásica, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Xeljanz® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con Xeljanz® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con Xeljanz® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Colitis Ulcerativa.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. Tambien se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de Xeljanz® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz® fue consistente con el perfil de seguridad de Xeljanz® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 y <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 y <1/100) o raros (≥1/10.000 y <1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz®.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100)	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía , Gripe , Herpes zóster , Infección del tracto urinario , Sinusitis , Bronquitis , Faringitis Nasofaringitis	Tuberculosis <u>Diverticulitis</u> <u>Pielonefritis</u> , Celulitis , Herpes simple Gastroenteritis viral , Infección viral	Septicemia <u>Urosepticemia</u> ^b , Tuberculosis diseminada , <u>Fascitis necrotizante</u> ^b , Bacteriemia ^b , Bacteriemia estafilocócica ^b , Neumonía por <u>Pneumocystis jiroveci</u> ^b , Neumonía <u>neumocócica</u> ^b , Neumonía bacteriana Encefalitis ^b , Infección <u>micobacteriana</u> atípica ^b , Infección por <u>citomegalovirus</u> , Artritis <u>bacterial</u> ^c	Tuberculosis del sistema nervioso <u>central</u> ^b , Meningitis <u>criptocócica</u> ^b , Infección por <u>Mycobacterium avium complex</u> ^b ,	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no <u>melanocítico</u> ^d			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia , <u>Linfopenia</u> , Neutropenia			
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad al medicamento ^e , <u>Angioedema</u> ^e , <u>Urticaria</u> ^e
Trastornos metabólicos y nutricionales		<u>Dislipidemia</u> , Deshidratación , Hiperlipidemia			
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza	Parestesia			

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente ≥1/1.000 a <1/100)	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos Vasculares	Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Disnea Congestión de los senos			
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal Vómito Diarrea Náuseas, Gastritis , Dispepsia				
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético , Inflamación de las articulaciones. Tendinitis,			
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia , Edema periférico , Fatiga.				
Investigaciones	, Aumento de peso , Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea.	Aumento de enzimas hepáticas, Aumento de transaminasas, Alteración de las pruebas de la función hepática, Incremento creatinina sérica Aumento de las lipoproteínas de baja densidad ^a , Aumento de gamma- glutamyltransferasa , Aumento de colesterol en sangre Aumento de peso			
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento ^b Esguince muscular			

^a Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.
^b Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.
^c La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.

Infecciones Generales.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).



La tasa general de infecciones con Xeljanz® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Artritis Psoriásica.

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con Xeljanz® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para Xeljanz® 5 mg dos veces al día, 39.8% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con Xeljanz® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.0% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con Xeljanz® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con Xeljanz® 10mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En la población de seguridad a largo plazo para todas las exposiciones, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con Xeljanz® incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con Xeljanz® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con Xeljanz® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con Xeljanz® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con Xeljanz®. La infección sería más común informada con Xeljanz® fue la neumonía.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de Xeljanz®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con Xeljanz® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis Reumatoide.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de Xeljanz®, o la reducción de la dosis de Xeljanz®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



>3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con Xeljanz® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con Xeljanz®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y C_{max} en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y C_{max} de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la C_{max} de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la C_{max} de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y C_{max} de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de Xeljanz® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{max} total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de C_{max} de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos *in vitro* indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{max} de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, y con colitis ulcerativa la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con psoriasis y pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

3.8.7. FYCOMPA®

Expediente : 20156837
Radicado : 20201041391
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 2 mg de perampanel
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de perampanel
Cada tableta recubierta contiene 6 mg de perampanel
Cada tableta recubierta contiene 8 mg de perampanel

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.1.2, a través del cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto de la referencia. La aclaración es solicitada en lo que respecta a las secciones: reacciones adversas, dosificación y grupo etario, como se describe a continuación. Adicionalmente, se hace esta solicitud en función de ajustar el inserto versión 1_basado en US PI Sep 2018 a las indicaciones aprobadas y por tanto a la información farmacológica en concordancia con dichas indicaciones.

Las secciones por corregir, de acuerdo al interesado, se encuentran detalladas a continuación:

Figura en el Acta No. 16 del 2019 numeral 3.1.1.2	Comentarios
Reacciones adversas Pacientes pediátricos (4 a <12 años de edad). En dos estudios en pacientes pediátricos de 4 a <12 años con epilepsia, un total de 225 pacientes recibieron Fycompa, con 110	De acuerdo al interesado se debe eliminar esta información dado que las indicaciones aprobadas son para adultos y adolescentes

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

pacientes expuestos durante al menos 6 meses, y 21 pacientes durante al menos 1 año. Las Reacciones adversas en pacientes pediátricos de 4 a <12 años de edad fueron similares a los observados en pacientes de 12 años y mayores.	a partir de los 12 años de edad.
Dosificación y Grupo etario: La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis con un intervalo semanal como mínimo en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad.	

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2 en lo que respecta a las secciones de reacciones adversas, dosificación y grupo etario, las cuales corresponden como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación:

- Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves
- Ideación y conducta suicida
- Efectos neurológicos
- Caídas
- Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica

Experiencia de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Crisis de inicio parcial

Adultos y adolescentes (12 años de edad en adelante)

Un total de 1.038 pacientes tratados con Fycompa (2, 4, 8, o 12 mg una vez al día) constituyó la población de seguridad en el análisis combinado de los ensayos controlados con placebo (Estudios 1, 2, y 3) en pacientes con crisis de inicio parcial. Aproximadamente el 51% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 35 años.

Reacciones adversas que llevaron a la suspensión del fármaco

En los estudios clínicos controlados (Estudios 1, 2, y 3), el índice de suspensión del fármaco como resultado de una reacción adversa fue del 3%, 8%, y 19% en pacientes aleatorizados para recibir Fycompa a las dosis recomendadas 4 mg, 8 mg, y 12 mg por día, respectivamente, y del 5% en los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del fármaco (≥1% en el grupo tratado con 8 mg o 12 mg de Fycompa y con mayor

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

frecuencia que en el grupo placebo) fueron: mareos, somnolencia, vértigo, agresión, ira, ataxia, visión borrosa, irritabilidad, y disartria.

Reacciones adversas más frecuentes

La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en ≥2% de los pacientes con crisis de inicio parcial en los ensayos clínicos controlados (Estudios 1, 2, y 3) en el grupo tratado con 12 mg de Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo tratado con el placebo (en orden descendiente de frecuencia para el grupo que recibió la dosis de 12 mg).

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la dosis observadas en pacientes que recibieron Fycompa en dosis de 8 mg o 12 mg (≥4% y que ocurrieron con una frecuencia al menos 1% mayor que en el grupo del placebo) incluyeron: mareos (36%), somnolencia (16%), fatiga (10%), irritabilidad (9%), caídas (7%), náuseas (7%), ataxia (5%), trastornos del equilibrio (4%), marcha anormal (4%), vértigo (4%), y aumento de peso (4%). Para casi todas las reacciones adversas, los índices fueron mayores en el grupo tratado con 12 mg, y llevaron con mayor frecuencia a la reducción o suspensión de la dosis.

Tabla 2. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2, y 3) (Reacciones observadas en ≥ 2% de pacientes del grupo tratado con la dosis más alta de Fycompa (12 mg) y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo).

	Placebo n=442 %	FYCOMPA		
		4 mg n=172 %	8 mg n=431 %	12 mg n=255 %
Mareos	9	16	32	43
Somnolencia	7	9	16	18
Cefalea	11	11	11	13
Irritabilidad	3	4	7	12
Fatiga	5	8	8	12
Caídas	3	2	5	10
Ataxia	0	1	3	8
Náuseas	5	3	6	8
Vértigo	1	4	3	5
Dolor de espalda	2	2	2	5
Disartria	0	1	3	4
Ansiedad	1	2	3	4
Visión borrosa	1	1	3	4
Trastornos en la marcha	1	1	4	4
Aumento de peso	1	4	4	4
Tos	3	1	1	4
Infecciones en el tracto respiratorio superior	3	3	3	4
Vómitos	3	2	3	4
Hipersomnia	0	1	2	3
Ira	<1	0	1	3
Agresión	1	1	2	3
Trastornos del equilibrio	1	0	5	3
Diplopía	1	1	1	3
Lesión en la cabeza	1	1	1	3
Hipostesia	1	0	0	3
Dolor en las extremidades	1	0	2	3
Constipación	2	2	2	3
Mialgia	2	1	1	3

Coordinación anormal	0	1	<1	2
Euforia	0	0	<1	2
Estado de confusión	<1	1	1	2
Hiponatremia	<1	0	0	2
Lesión en las extremidades	<1	1	1	2
Estado de ánimo alterado	<1	1	<1	2
Artralgia	1	0	3	2
Astenia	1	1	2	2
Contusión	1	0	2	2
Deterioro de la memoria	1	0	1	2
Dolor músculo-esquelético	1	1	1	2
Dolor orofaríngeo	1	2	2	2
Parestesia	1	0	1	2
Edema periférico	1	1	1	2
Laceraciones en la piel	1	0	2	2

Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Un total de 81 pacientes tratados con Fycompa 8 mg una vez al día constituyó la población de seguridad en el ensayo controlado con placebo entre los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4). Aproximadamente el 57% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 27 años.

En el estudio clínico de pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4), el perfil de reacciones adversas fue similar al notificado en los estudios clínicos de pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2, y 3).

La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Fycompa 8 mg (≥4% y aún mayor que en el grupo de placebo) en el Estudio 4. Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con Fycompa (≥10% y aún mayor que en el placebo) fueron: mareos (32%), fatiga (15%), cefalea (12%), somnolencia (11%), e irritabilidad (11%).

Las reacciones adversas que llevaron con mayor frecuencia a la suspensión de la dosis en pacientes que recibían Fycompa 8 mg (≥2% y aún mayor que en el placebo) fueron: vómitos (2%) y mareos (2%).

Tabla 3. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (Estudio 4) (Reacciones observadas en ≥ 4% de los pacientes del grupo tratado con Fycompa y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo)

	Placebo n=82 %	FYCOMPA 8 mg n=81 %
Mareos	6	32
Fatiga	6	15
Cefalea	10	12
Somnolencia	4	11
Iritabilidad	2	11
Vértigo	2	9
Vómitos	2	9
Aumento de peso	4	7
Contusión	4	6
Náuseas	5	6
Dolor abdominal	1	5
Ansiedad	4	5
Infección del tracto urinario	1	4
Distensión muscular	0	4
Trastornos del equilibrio	1	4
Erupción cutánea	1	4

Aumento de peso

Se observó aumento de peso con Fycompa.

En estudios clínicos controlados de crisis de inicio parcial, los pacientes adultos tratados con Fycompa aumentaron un promedio de 1,1 kg (2,5 lbs) en comparación con un promedio de 0,3 kg (0,7 lbs) en adultos tratados con el placebo con una exposición media de 19 semanas. El porcentaje de adultos que aumentaron al menos un 7% y un 15% de su peso corporal basal, en el grupo tratado con Fycompa fue de 9,1% y 0,9%, respectivamente, en comparación con el 4,5% y el 0,2% de los pacientes tratados con el placebo, respectivamente. Se recomienda controlar el peso de los pacientes.

También se observaron aumentos similares de peso en los pacientes adultos y pediátricos tratados con Fycompa en el estudio clínico de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Valores elevados de triglicéridos

Se observaron aumentos en los valores de triglicéridos con el uso de Fycompa.

Comparación de sexo y raza

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en relación al sexo.

Si bien los pacientes no caucásicos fueron pocos, no se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas en comparación con los pacientes caucásicos.

Experiencia de post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de Fycompa. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatológicas: Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)

Psiquiátricas: psicosis aguda, alucinaciones, delusiones, paranoia, delirio, estado de confusión, desorientación, deterioro de la memoria

Dosificación y Grupo etario:

Posología para las crisis de inicio parcial

Tratamiento adyuvante

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 a 12 mg/día, aunque algunos pacientes pueden responder a la dosis de 4 mg/día. Con las dosis más altas de 12 mg/día hay una mayor reducción de las crisis que con la dosis de 8 mg/día, pero puede haber aumento de eventos adversos.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs).

Posología para las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de Fycompa en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 mg/día al acostarse. Los pacientes que toleran bien los 8 mg/día y requieren mayor control de las crisis, pueden beneficiarse con un incremento de la dosis hasta 12 mg/día.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs).

Modificaciones posológicas con el uso concomitante de inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4.

Los inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4, entre ellos los antiepilépticos inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina), pueden disminuir los niveles plasmáticos de Fycompa. Por lo tanto, en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores que reciben estos fármacos inductores de enzimas en forma concomitante, la dosis inicial recomendada de Fycompa es de 4 mg/día administrada por vía oral al acostarse.

Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo.

No se estableció la dosis de mantenimiento en los ensayos clínicos. La dosis más alta estudiada con antiepilépticos inductores concomitantes fue de 12 mg/día.

Cuando estos antiepilépticos son introducidos o suspendidos del régimen de tratamiento del paciente, éste debería ser estrechamente monitoreado para evaluar la respuesta clínica y tolerabilidad. Podría ser necesario ajustar la dosis de Fycompa.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, la dosis inicial de Fycompa es de 2 mg/día. Podrá aumentarse en incrementos de 2 mg/día a intervalos de 2 semanas como mínimo. La dosis máxima diaria recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 6 mg/día, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 4 mg/día. No se recomienda el uso de Fycompa en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Información posológica para pacientes con insuficiencia renal

Fycompa puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada si son cuidadosamente monitoreados. Podrá considerarse una reducción de la dosis, en base a la respuesta clínica y tolerabilidad. No se recomienda el uso de Fycompa en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes que reciben hemodiálisis.

Información posológica para pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo.

3.8.8. KANJINTI®

Expediente : 20156891
Radicado : 20181269714 / 20191124922
Fecha : 31/03/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.2.2, en el sentido de indicar si en la sección de “Composición”, es pertinente nombrar que para este producto existen dos presentaciones (150 y 420 mg), las cuales, al reconstituir a solución mantienen la misma concentración: 21 mg/mL de Trastuzumab; teniendo en cuenta que la Norma farmacológica 6.0.0.0.N10 contempla tanto la concentración por vial como la reconstituida:

L01XC03	TRASTUZUMAB	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	420mg/vial
L01XC03	TRASTUZUMAB	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR	150 mg / Vial (reconstituido: 21 mg / 1 mL)
L01XC03	TRASTUZUMAB	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR	440 mg / Vial (reconstituido: 21 mg / 1 mL)
L01XC03	TRASTUZUMAB	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	21 mg / 1mL (reconstituido)

Así mismo, indicar si en la Forma farmacéutica se incluye Polvo liofilizado, dado que el interesado la menciona en su solicitud y que el producto de referencia con el cual se comparó (Herceptin®), la describe de esta manera.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, en el sentido de indicar que la información para las secciones de composición y forma farmacéutica es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Composición:
Cada vial contiene 150 mg o 420 mg de Trastuzumab.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La solución reconstituida contiene 21 mg / 1mL de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión.

**3.8.9. JARDIANCE 10 mg
JARDIANCE® 25 mg**

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 20201037977
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Empagliflozina

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.4.1.15, en el sentido de que sea conceptuado en acta lo siguiente:

- Dosificación
- Precauciones y advertencias
- Interacciones
- Inserto versión 2018SEP24_V13MOD
- información para prescribir versión V_13 MOD Del 24 de septiembre de 2018

Lo anterior debido a que la sala indica que fue desistida la modificación del ítem de posología y no se conceptua sobre la aprobación de la IPP y el inserto, no obstante, en respuesta a auto el interesado solicita:

- Desistimiento de la solicitud de modificación de indicación para los productos de la referencia
- El desistimiento de la solicitud de modificación del ítem contraindicaciones
- La aprobación de los siguientes ítems:
 - o Dosificación
 - o Precauciones y advertencias
 - o Interacciones
 - o Inserto versión 2018SEP24_V13MOD
 - o información para prescribir versión V_13 MOD Del 24 de septiembre de 2018

CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.15, el cual corresponde al que aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2018SEP24_V13MOD allegado mediante radicados No. 20191158667 y 20191158549
- información para prescribir versión V_13 MOD del 24 de septiembre De 2018 allegado mediante radicados No. 20191158667 y 20191158549

Nueva dosificación:

Posología y administración

La dosis inicial recomendada de Jardiance es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día. Jardiance puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con deterioro renal

Jardiance está contraindicado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m².

Pacientes con deterioro hepático

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

Terapia combinada

Cuando Jardiance se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de Jardiance® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Jardiance no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que gúgieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Forurnier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado coninternación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de empagliflozina está contraindicado en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal de empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de Jardiance en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Jardiance durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jardiance.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de Jardiance en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y los secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

Interferencia con la determinación del 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el dosaje de 1,5-AG dado que las mediciones de 1,5-AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y la UGT es remoto. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



humanos de entrada OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 . La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de entrada humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Jardiance® cuando este medicamento se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos. La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

De la misma manera, la Sala acepta el desistimiento de la solicitud de modificación de indicaciones y contraindicaciones.

3.8.10. JARDIANCE DUO® 12.5mg/850mg JARDIANCE DUO® 12.5 mg / 1000 mg

Expediente : 20101206 / 20101182
Radicado : 20201037975
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina
Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.4.1.14, en el sentido de que sea conceptualizado en acta lo siguiente:

- Dosificación
- Precauciones y advertencias
- Interacciones

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión 2018OCT19_V13 MOD
- Información para prescribir V_13 MOD del 19 de octubre de 2018

Lo anterior debido a que la sala indica que fue desistida la modificación del ítem de posología y no se conceptua sobre la aprobación de la IPP y el inserto, no obstante, en respuesta a auto el interesado solicita:

- Desistimiento de la solicitud de modificación de indicación para los productos de la referencia
- El desistimiento de la solicitud de modificación del ítem contraindicaciones
- La aprobación de los siguientes ítems:
 - o Dosificación
 - o Precauciones y advertencias
 - o Interacciones
 - o Inserto versión 2018OCT19_V13 MOD
 - o Información para prescribir V_13 MOD del 19 de octubre de 2018

CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.14, el cual corresponde al que aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 2018OCT19_V13 MOD allegado mediante radicados 20191158540 y 20191158536**
- **Información para prescribir V_13 MOD del 19 de octubre de 2018 allegado mediante radicados 20191158540 y 20191158536**

Nueva dosificación

Posología y Administración

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 90 ml/min)

La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de JARDIANCE DUO® es de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina (véase la Tabla 1 para acceder a información posológica adicional).

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de Jardiance Duo® debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, la dosis se puede aumentar a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de Jardiance Duo® deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando Jardiance Duo® se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Para las diferentes dosis de metformina, Jardiance Duo® se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

JARDIANCE DUO® debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos una vez al año a partir de entonces. En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Jardiance Duo® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Generalidades

Jardiance Duo® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINES) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo ($<7,35$), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance duo® que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. JARDIANCE DUO® está contraindicado en pacientes con $TFGe < 60$ ml/min/1.73 m² y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse JARDIANCE DUO® con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de JARDIANCE DUO® está contraindicado debido al componente de la metformina.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, JARDIANCE DUO® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En vista de que la metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con JARDIANCE DUO®.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE DUO® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

JARDIANCE DUO® debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso En Poblaciones Específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de JARDIANCE DUO® o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE DUO® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE DUO®.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de JARDIANCE DUO® o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Nuevas interacciones:

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con la empagliflozina

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de la empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de JARDIANCE DUO® debe interrumpirse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estrecho de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Los inhibidores de OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de la metformina.

De la misma manera, la Sala acepta el desistimiento de la solicitud de modificación de indicaciones y contraindicaciones.

3.8.11. HUMAN ALBUMIN 20%

Expediente : 19902443
Radicado : 20181196099 / 20191108202 / 20191120069 / 20191243041
Fecha : 06/12/2019
Interesado : Grupo de apoyo Comisión Revisora INVIMA

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 de

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2019 numeral 3.6.24, en el sentido pronunciarse sobre la solicitud de aprobación del Inserto Versión 2, fecha de revisión de texto Marzo 2008 realizada por el interesado.

Así mismo, el interesado radicó escrito No. 20191243041 del 06 de Diciembre de 2019 con información complementaria a la respuesta a auto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.24, en el sentido de recomendar la aprobación del inserto allegado mediante radicado No. 20191108202.

3.8.12. ROTARIX SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19991862
Radicado : 20201045112
Fecha : 02/03/2020
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2019 numeral 3.6.6, en el ítem composición del producto de la referencia, con el fin de que se conceptue como fue solicitado en los folios 6 a 7 y folios 1468 a 1470 del radicado inicial 2018117429, quedando así:

"Una dosis (1.5 mL) de Rotarix Suspensión oral contiene:
Rotavirus Humano Vivo Atenuado (Cepa RIX4414): No menos de $10^{6.0}$ CCID₅₀
Excipientes: Sucrosa 1,073 g, Adipato disódico 132,74 mg, DMEM 2,26 mg (Dulbecco's Modified Eagle Medium: preparado internamente con las materias primas descritas en la farmacopea y las monografías de GSK Biologicals) y Agua para inyección c.s.p. 1,5 mL"

Lo anterior, con el fin de dar cumplimiento al Auto 2020001364 (radicado 20181118131) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.6, en cuanto al ítem composición, el cual debe figurar como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Composición:

Una dosis (1.5 mL) de Rotarix Suspensión oral contiene:
Rotavirus Humano Vivo Atenuado (Cepa RIX4414): No menos de $10^{6.0}$ CCID₅₀

3.8.13. TETRAXIM®

Expediente : 19933276
Radicado : 20181260800 / 20191116446 / 20191148645
Fecha : 02/04/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada 0,5mL de suspensión contiene 30 IU de Toxoide difteria modificado, 40 IU de Toxoide tetánico purificado, 25 µg de Toxoide pertusico purificado adsorbido, 25 µg de Hemaglutinina filamentosa purificada adsorbida, 40 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 1, 8 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 2, 32 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 3.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.7 SEMNNIMB, en el sentido de señalar si en las indicaciones conceptuadas se incluye la siguiente información (subrayada en el texto); la cual hace parte de la solicitud del interesado y se menciona en la Información para prescribir - RCP aprobados en dicha Acta:

“Indicaciones:

Recomendaciones francesas en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 30 de enero de 2015.

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

...”

Así mismo, una vez revisada la Información para prescribir - RCP aprobados, se evidencia que la posología que allí aparece difiere de la conceptuada. Por tanto, se solicita a la Sala indicar la dosificación correspondiente al producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. Acta 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7 en cuanto al ítem de indicaciones y posología, en el sentido de retirar la información que hace alusión a las “recomendaciones francesas”, quedando de la siguiente manera y no como aparece en el Acta mencionada:

Indicaciones:

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétano, la tos ferina y la poliomielitis.

- **Como primovacunación en los lactantes a partir de los dos meses de edad.**
- **Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida.**
- **Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.**

Dosificación y Grupo etario:

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- **Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,**
- **Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida**
- **Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir allegados mediante radicado No. 20181260800 a lo conceptuado y presentarlos en la solicitud del Registro Sanitario.

3.8.14. XELJANZ ® 5 mg

Expediente : 20059967

Radicado : 20191000895

Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2019 numeral 3.4.1.11 SEMNNIMB para los ítems de dosificación, advertencias y precauciones, y reacciones adversas en cuanto se omitió información que se menciona en el inserto e Información para prescribir aprobados para el producto de la referencia mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.1.3 SEMNNIMB.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto emitido en el numeral 3.8.6 de la presente Acta.

3.8.15. SYNVIS

Expediente : 20003482
Radicado : 20181247820 / 20191210837
Fecha : 25/10/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, en el sentido de recomendar dar traslado de la información a la Dirección de Dispositivos médicos y reactivos de diagnóstico para lo de su competencia.

De la misma manera, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos intraarticulares que tengan como componente Ácido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y/o Polímero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1) para que se reclasifiquen como dispositivos médicos.

**3.8.16. MABTHERA ROCHE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10MG/ML
MABTHERA CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
500mg/50mL**

Expediente : 226777
Radicado : 20191028861 / 20191172268
Fecha : 05/09/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.20, en lo referente al texto de contraindicaciones, el cual debe figurar como como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

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

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **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.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CDS 28.0 de Julio de 2016 y la Información para prescribir versión CDS 28.0 de Julio de 2016 allegados mediante radicado No. 20191028861 en cuanto a las contraindicaciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

3.8.17. RITOXEN 10 mg/ mL

Expediente : 20103488
Radicado : 20181129767 / 20181264844 / 20191192094
Fecha : 01/10/2019
Interesado : Exeltis S.A.S.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, en lo referente al texto de contraindicaciones, el cual debe figurar como como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

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.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto en cuanto a la información farmacológica aprobada en el presente concepto, así como el emitido en Acta 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.1 y presentarlo en la solicitud del Registro Sanitario.

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Siendo las 16:00 del día 22 de mayo de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ Miembro SEMNNIMB	JORGE OLARTE CARO Miembro SEMNNIMB
MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO Miembro SEMNNIMB	MARIO FRANCISCO GUERRERO Miembro SEMNNIMB
FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL Miembro SEMNNIMB	JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ Miembro SEMNNIMB
KERVIS ASID RODRÍGUEZ VILLANUEVA Miembro SEMNNIMB	KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA Miembro SEMNNIMB
SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL Miembro SEMNNIMB	CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO Miembro SEMNNIMB
KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ Miembro SEMNNIMB	JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ Miembro SEMNNIMB
GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ Miembro SEMNNIMB	CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO Miembro SEMNNIMB
LEIA ESTHER HIDALGO URREA Secretaria SEMNNIMB	
JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos Presidente SEMNNIMB	

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018