



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 19, 20, 21, 22 y 23 DE ABRIL DE 2021

SESIÓN EXTRAORDINARIA 7, 10 y 14 DE MAYO DE 2021

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Marlene Gamboa Estrada
Andrey Forero Espinosa
Cristián Gómez Delgadillo*
Diego Alejandro Gutierrez Triana**
Adriana Magally Monsalve Arias***
Sindy Pahola Pulgarín Madrigal
Edwin Leonardo López Ortega
Guillermo José Pérez Blanco

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

* Participó en las sesiones ordinarias y extraordinaria del 7 mayo

** Participó en la sesión extraordinaria de mayo 10

*** Participó en sesión extraordinaria de mayo 14

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 REXULTI® (BREXPIPAZOL)

Expediente : 20149125

Radicado : 20181158960 / 20191003507 / 20191095176 / 20201226295

Fecha : 01/12/2020

Interesado : Lundbeck Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene Brexpiprazol 0.25 mg

Cada tableta contiene Brexpiprazol 0.5 mg

Cada tableta contiene Brexpiprazol 1 mg

Cada tableta contiene Brexpiprazol 2 mg

Cada tableta contiene Brexpiprazol 3 mg

Cada tableta contiene Brexpiprazol 4 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Brexpiprazol está indicado en pacientes adultos para:

- Administrar como tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM)
- Tratamiento de la esquizofrenia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Aumento de la Mortalidad en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada a la Demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento de entre 1.6 y 1.7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el medicamento era aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2.6% en el grupo placebo. Brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Reacciones Adversas Cerebrovasculares

En los estudios controlados con placebo con algunos medicamentos antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), que incluyeron muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo.

Riesgo de Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas, y el trastorno depresivo mayor (TDM). La terapia con medicamentos debe ir acompañada de una estrecha supervisión y el tratamiento clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de los medicamentos antipsicóticos incluido el Brexpiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Otros signos pueden ser la elevación de los niveles de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rhabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deben interrumpirse todos los medicamentos antipsicóticos incluido el Brexpiprazol. Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial de la terapia de medicamentos debe ser considerada cuidadosamente.

Discinesia Tardía

En pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos puede desarrollarse un síndrome de movimientos involuntarios, potencialmente irreversibles y discinéticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los sujetos de edad avanzada, especialmente las mujeres, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, que los pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con Brexpiprazol, se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

Parámetros Metabólicos

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

La hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes tratados con agentes antipsicóticos deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben ser monitoreados regularmente para detectar el empeoramiento del control de la glucosa.

Aumento de Peso y Dislipidemia

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos antipsicóticos se han asociado con cambios en el metabolismo, incluido el aumento de peso y la dislipidemia. Se recomienda el control clínico de peso.

Aumento de peso

TDM

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento potencialmente clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 4.8 % y 2.2 % en los grupos de Rexulti® 2 mg y 3 mg/día, respectivamente, en comparación con 2.0 % en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue de 1.6 kg en los grupos de Rexulti® 2 mg y 3 mg/día en comparación con 0.3 kg en el grupo placebo.

En los estudios de depresión de diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 2.7 kg.

Esquizofrenia

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento potencial clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 10.5% y 10.2% en los grupos de Rexulti® 2 mg y 4 mg/día, respectivamente, en comparación con 4.1% en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue 1.2 kg para los grupos de Rexulti® 2 y 4 mg/día en comparación con 0.2 kg en el grupo de placebo.

En los estudios de esquizofrenia en diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 1.1 kg.

Lípidos

TDM

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con TDM, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en los pacientes tratados con Rexulti® y placebo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol en ayunas, fueron similares en los pacientes tratados con Rexulti® y placebo.

Hipotensión Ortostática y Síncope

Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática pueden incluir mareos, vértigo y taquicardia. Generalmente, estos riesgos son mayores en el inicio del tratamiento y durante el aumento de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o con riesgo elevado de desarrollar complicaciones a causa de hipotensión incluyen a aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicación antihipertensiva, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o alteraciones de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como los pacientes que no han sido tratados con antipsicóticos. En tales pacientes, considerar el uso de una dosis inicial más baja y la titulación más lenta y monitorear los signos vitales ortostáticos.

Convulsiones

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros medicamentos antipsicóticos, Brexpiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de 65 años o más.

Regulación de la Temperatura Corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los antipsicóticos. Se recomienda precaución cuando se prescribe Brexpiprazol a pacientes que presentarán las condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o pacientes sujetos a una deshidratación.

Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Brexpiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastornos del Control de Impulsos/Comportamientos Compulsivos

Muy raramente se han notificado reportes posteriores a la comercialización de los trastornos del control de los impulsos, incluido el juego de apuestas en pacientes tratados con Brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial en los receptores de dopamina. Los pacientes con antecedentes de trastornos de control de los impulsos pueden estar en mayor riesgo y deben controlarse cuidadosamente. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estas conductas como anormales, es importante que los prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de nuevos o aumento de trastornos del control de los impulsos u otras conductas compulsivas mientras reciben tratamiento con Brexpiprazol. Cabe señalar que los síntomas del control de los impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no se los reconoce.

Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Al igual que con otros antipsicóticos que tienen el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluidos los vehículos de motor hasta estar seguros de que la terapia con Brexpiprazol no los afecta negativamente.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7) generalmente tuvieron una mayor exposición a Brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal; por lo tanto, se reduce la dosis máxima. En sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Child-Pugh clases A, B y C), el AUC de Brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), en comparación con los sujetos sanos, aumentó en 24% en pacientes con insuficiencia hepática leve, aumentó en 60% en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia renal ($CL_{cr} < 60$ mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a Brexpiprazol que los pacientes con función renal normal; por lo tanto, la dosis máxima es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y de 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia. En sujetos con insuficiencia renal severa ($CL_{cr} < 30$ mL/min), el AUC de Brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg) en comparación con sujetos sanos emparejados se incrementó en un 68%, mientras que su C_{max} no se modificó.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de Brexpiprazol durante el embarazo o la lactancia; por lo tanto, la administración de Brexpiprazol en el embarazo, en madres que amamantan, o en mujeres en edad fértil, requiere que se evalúen los beneficios del tratamiento frente a los posibles riesgos para la madre y el niño.

Los recién nacidos expuestos a los medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han reportado casos de agitación, hipertensión, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras que en algunos casos los síntomas se han autolimitado, en otros casos los recién nacidos han requerido ingresar a la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada. Se desconoce el efecto de Brexpiprazol sobre el trabajo de parto y el parto mismo en los seres humanos. El parto en las ratas no se vio afectado por Brexpiprazol.

Brexpiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si Brexpiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe decidir la interrupción de la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el riesgo que conlleva la interrupción del medicamento para la madre.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada sistemáticamente.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de Brexpiprazol no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe administrarse con precaución, usualmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), el perfil de PK de la administración oral una vez al día de Brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días), como terapia complementaria en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años de edad, $N = 11$) con TDM, fue comparable al de los sujetos adultos con TDM.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo.

Otras Poblaciones Especiales

No se requiere ajuste de la dosis de Brexpiprazol en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

La Tabla 2 muestra reacciones adversas con una incidencia $\geq 2\%$ basada en el número total de sujetos que recibieron Brexpiprazol en estudios completos controlados con placebo de fase 2/3 (ya sea en monoterapia o como terapia complementaria coadministrada con un antidepresivo comercial o terapia estimulante) y se observó con más frecuencia que el placebo.

Ver Tabla 2 Reacciones adversas informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Brexpiprazol y que se produjeron con mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, resequedad de boca, dispepsia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Fatiga

Infecciones e Infestaciones: Nasofaringitis

Investigaciones: Aumento de peso

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Aumento del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espalda

Trastornos del sistema nervioso: Acatisia, mareos, somnolencia, temblor

Trastornos psiquiátricos: Agitación, ansiedad, insomnio, inquietud

Las reacciones adversas que se produjeron $< 2\%$ pero consideradas médicamente relevantes, incluyen hipersensibilidad y trastorno extrapiramidal.

Reacciones Adversas Seleccionadas

Síntomas extrapiramidales

- TDM

En los estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija en TDM, en pacientes tratados con Brexpiprazol, la incidencia de los eventos relacionados con SEP, excluidos los eventos de acatisia, fue del 6% frente al 3% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con Brexpiprazol fue del 9% frente al 2% en los pacientes tratados con placebo.

- Esquizofrenia

En los estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija en la esquizofrenia en pacientes tratados con Brexpiprazol, la incidencia de los eventos reportados relacionados con SEP, excluidos los eventos de acatisia, fue del 5% frente al 4% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con Brexpiprazol fue del 6% frente al 5% en los pacientes tratados con placebo.

Distonía

Los síntomas de distonía pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces progresando a opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, estos ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a dosis más altas. Un elevado riesgo de distonía aguda se observa generalmente en los hombres y los grupos de edad más jóvenes.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante los Estudios Clínicos de Rexulti®

Otras reacciones adversas (frecuencia $\geq 1\%$ y mayor que el placebo) en los estudios a corto plazo, controlados con placebo en pacientes con TDM y esquizofrenia se muestran a continuación. La siguiente lista no incluye reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1) Ya listadas en las tablas anteriores o en otro lugar en el etiquetado, 2) Para los que era remota una causa del medicamento, 3) Que eran tan generales como para ser poco informativas, 4) Que fueron no consideradas que tengan implicaciones clínicas significativas, o 5) Que ocurrieron a una velocidad igual o menor que el placebo.

- Trastornos Oculares: Visión borrosa
- Trastornos Gastrointestinales: Náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencia
- Infecciones e Infestaciones: Infección de vías urinarias
- Investigaciones: Aumento de prolactina en sangre
- Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Mialgia
- Trastornos Psiquiátricos: Sueños anormales, insomnio
- Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Hiperhidrosis.

Interacciones:

Brexpiprazol es predominantemente metabolizado por la CYP3A4 y CYP2D6. Con base en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, la dosificación debe ajustarse a la mitad de la dosis recomendada en los pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o CYP3A4. En función de las estimaciones de los análisis de PK de la población, se espera que los metabolizadores rápidos (EM) del CYP2D6 que reciben inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 o los metabolizadores lentos (PM) del CYP2D6 que reciben inhibidores potentes del CYP3A4, tengan concentraciones de Brexpiprazol de 4 a 5 veces más altas aproximadamente; posteriormente, la dosis de Brexpiprazol debe ser acompañada con una reducción de su dosis a $\frac{1}{4}$ de la dosis recomendada en estas situaciones.

Si se utiliza Brexpiprazol concomitantemente con un potente inductor del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina), es necesario aumentar la dosis en dos veces y ajustar aún más que en función de la respuesta clínica.

Medicamentos

Quinidina y Otros Inhibidores Potentes del CYP2D6

La co-administración de una dosis única de 2 mg por vía oral de Brexpiprazol con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2D6, aumentó el AUC de Brexpiprazol en un 94%.

Ketoconazol y Otros Inhibidores Potentes del CYP3A4

La coadministración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, con una dosis oral única de 2 mg de Brexpiprazol aumentó el AUC de Brexpiprazol en un 97%.

Ticlopidina y Otros Inhibidores del CYP2B6

La coadministración de una dosis oral única de 2 mg Brexpiprazol con ticlopidina (250 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2B6, no tuvo efecto sobre Brexpiprazol.

Rifampicina y otros Inductores del CYP3A4

La coadministración de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un potente inductor del CYP3A4, con una dosis oral única de 4 mg de Brexpiprazol dio como resultado en un 31% y un 73% de disminución aproximada en la Cmax y AUC de Brexpiprazol.

Modificadores del pH del Ácido Gástrico

La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día, 5 días), un inhibidor de la bomba de protones ampliamente utilizado (IBP), con una dosis oral única de Brexpiprazol (4 mg) no produjo ningún efecto sobre la absorción de Brexpiprazol. Tampoco se espera



que otros modificadores del pH del ácido gástrico (IBP, antagonistas del receptor H₂, etc.) afecten la absorción de Brexpiprazol.

Potencial de Brexpiprazol para Afectar a Otros Medicamentos Con base en los resultados de los estudios in vitro, es poco probable que Brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Los estudios clínicos muestran que Brexpiprazol oral (2 mg/día, 11 días) no tuvo ningún efecto sobre el metabolismo del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6), lovastatina (un sustrato del CYP3A4) o bupropion (un sustrato del CYP2B6). Brexpiprazol no afecta la absorción de los medicamentos que son sustratos del transportador de BCRP (rosuvastatina) y el transportador de PgP (fexofenadina).

Alimentos

La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre la farmacocinética de Brexpiprazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial recomendada de Brexpiprazol como tratamiento adyuvante es de 0.5 mg o 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis de 1 mg/día y hasta la dosis objetivo de 2 mg/día debe ocurrir a intervalos de hasta 1 semana, en base a la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada del tratamiento.

Esquizofrenia

La dosis inicial recomendada de Brexpiprazol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, es de 1 mg una vez al día los días 1 a 4. El rango de dosis recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Titular a 2 mg una vez al día en el Día 5 hasta el Día 7, a continuación, a 4 mg en el Día 8 en función de la respuesta y la tolerabilidad clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Tratamiento de mantenimiento: El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 2 mg/día a 4 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.

Precauciones de la dosificación

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child- Pugh ≥ 7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o terminal (depuración de creatinina CL_{cr} <60 mL/minuto), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Ver Tabla 1 en Smpc, 3.2 Modificaciones en la Dosis en Pacientes Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para su Administración Concomitante con Inhibidores/Inductores del CYP

Condición de venta: Venta con fórmula médica



Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora revocatoria directa con el fin de revocar totalmente la Resolución No. 2019052918 de noviembre 25 del 2019, por medio de la cual se resolvió un recurso de reposición confirmando en toda y cada una de sus partes la Resolución No. 2019014746 del 4 de abril del 2019, la cual negó la Evaluación Farmacológica del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en la solicitud de revocatoria directa, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que los mismos no desvirtúan el concepto de la Sala respecto a la real eficacia y seguridad del producto de la referencia en las indicaciones propuestas. Por tanto, ratifica el concepto de las Actas No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4 y Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1. La Sala insiste en la necesidad de allegar estudios clínicos realizados a más largo plazo (mayor a 6 semanas) teniendo en cuenta que las indicaciones propuestas, depresión mayor y psicosis, son de manejo crónico.

3.1.1.2. LORBRENA® 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195531
Radicado : 20201255716
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Lorlatinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:

- alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o
- crizotinib y al menos otro TKI ALK.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

Precauciones y advertencias:

Hiperlipidemia

El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre el sistema nervioso central

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitoree el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 70 días (rango de 7 a 696 días) y 41 días (rango de 7 a 489 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

Interacciones farmacológicas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado.

Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatía periférica (47,8%), efectos cognitivos (28,8%), cansancio (28,1%), aumento de peso (26,4%), artralgia (24,7%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y diarrea (22,7%).

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 23,4% de los

pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,1% de los pacientes que recibieron lorlatinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 295 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100 a <1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 a <1/100), raras (mayor o igual a 1/10000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuentes	15,9	5,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipercolesterolemia ^a	Muy frecuentes	84,4	16,6
Hipertrigliceridemia ^b	Muy frecuentes	67,1	16,6

Trastornos psiquiátricos			
Efectos sobre el estado de ánimo ^c	Muy frecuentes	22,7	1,7
Alucinaciones ^d	Frecuente	7,8	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Efectos cognitivos ^e	Muy frecuentes	28,8	2,0
Neuropatía periférica ^f	Muy frecuentes	47,8	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	18,0	0,7
Efectos sobre el habla ^g	Frecuentes	9,8	0,3
Trastornos oculares			
Trastorno de la visión ^h	Muy frecuentes	15,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis ⁱ	Frecuentes	1,4	1,0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	22,7	1,0
Náuseas	Muy frecuentes	18,3	0,7
Estreñimiento	Muy frecuentes	15,9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^j	Muy frecuentes	14,2	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Muy frecuentes	24,7	0,7
Mialgia ^k	Muy frecuentes	19,3	0
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración			
Edema ^l	Muy frecuentes	54,6	2,4
Cansancio ^m	Muy frecuentes	28,1	0,7
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	Muy frecuentes	26,4	5,4
Lipasa elevada	Muy frecuentes	13,9	8,8
Amilasa elevada	Muy frecuentes	10,2	3,1
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,7	0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:

- ^a Hipercolesterolemia (incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).
- ^b Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).
- ^c Efectos sobre el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, cambio de personalidad, estrés).
- ^d Alucinaciones (incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).
- ^e Efectos cognitivos (incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos.
- ^f Neuropatía periférica (incluye sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).
- ^g Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).
- ^h Trastorno de la visión (incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesopsias).
- ⁱ Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
- ^j Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).
- ^k Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).
- ^l Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).
- ^m Cansancio (incluye astenia, cansancio).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 84,4% y el 67,1% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 67,8% y el 50,5% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de 1 a 399 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 381 y 405 días, respectivamente.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (28,8%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y efectos sobre el habla (9,8%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,5%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el efecto cognitivo y el estado confusional (0,7% en ambos casos). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la irritabilidad (6,1%), que también fue la reacción de grado 3 o 4 más frecuente (1,0%). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,1%), y la reacción de grado 3 o 4 más frecuente fue la bradilalia (0,3%). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo y sobre el habla fue de 92, 44 y 42 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo y del habla fue de 224, 83 y 106 días, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib

Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC_{inf}, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C_{máx} en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABCinf media de lorlatinib en un 42% y la Cmáx en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.



Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

Duración del tratamiento

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis de Lorlatinib, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Modificaciones de dosis

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas

Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l) ○ Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l) ○ Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l) ○ Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)	Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiante ^b según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.



Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)	Inicie el tratamiento hipolipemiante ^b ; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento ^b según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante ^b . Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.
O	
Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)	
Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)	Inicie el tratamiento hipolipemiante ^b o aumente la dosis de dicho tratamiento ^b según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante ^b . Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.
O	
Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)	Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante ^b según la ficha técnica correspondiente. Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante ^b según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.
Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)	
Grado 2: Moderado	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
O	
Grado 3: Grave	
Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
Aumento de amilasa/lipasa	
Grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
O	
Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	
Grado 1: Leve	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
O	
Grado 2: Moderado	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave O Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente. Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.
Otras reacciones adversas	

Grado 1: Leve O Grado 2: Moderado	No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.
Mayor o igual al grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de/o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.

Abreviaturas: CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos;
ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del
Cáncer de EE. UU.; LSN = límite superior de la normalidad.
ª Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.
º El tratamiento hipolipemiante puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, deriva-
dos del ácido fibríco o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)
Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada (CLcr: mayor o igual que 30 mL/min) según un análisis farmacocinético poblacional. La información sobre el uso de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr: <30 mL/min) es muy limitada. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes pediátricos menores de 18 años.
No se dispone de datos.

Forma de administración
Lorbrena se administra por vía oral.
Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar



enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

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 para el Paciente versión LL-PLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201255716
- Información para Prescribir versión LLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201255716

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta un estudio fase I/II (B7461001) del que allega un análisis interino con corte a 15 de marzo de 2017, el estudio incluyó 6 cohortes de pacientes con casuísticas pequeñas, con un diseño mixto entre fase I y fase II, con marcadas diferencias de selección de pacientes, para los cuales no refiere un comparador de referencia que permita establecer la real utilidad del medicamento en cada cohorte. Así mismo, tanto en el estudio mencionado como el estudio fase III (CROWN) se evidencian frecuentes eventos adversos (EA), algunos de ellos de especial interés, tales como hipercolesterolemia (81.8%), hipertrigliceridemia (60.7%), edema (51.3%), neuropatía periférica (43.3%), alteraciones cognitivas (22.5%), del estado del ánimo (22.2%) y del lenguaje (25.9%), así como dos muertes asociadas a la toxicidad del medicamento en el estudio fase III (CROWN). Si bien es cierto, que los datos preliminares muestran unas tasas de respuesta objetiva (TRO) y de respuesta objetiva intracraneal (TROic), no es posible hacer un análisis de un posible beneficio por la falta de un comparador.

La Sala considera que para la indicación “monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK, o crizotinib y al menos otro TKI ALK”, la información clínica presentada por el interesado es insuficiente para soportarla; el interesado debe presentar los resultados finales del estudio fase I/II y estudios adicionales que permitan comprobar la eficacia y seguridad de lorlatinib en la indicación.

La Sala solicita al interesado explicar las diferencias o similitudes de eficacia y seguridad del producto de la referencia con respecto a la expresión ALK y ROS.

3.1.1.3. LORBRENA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195934
Radicado : 20201257044
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Lorlatinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:

- alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o
- crizotinib y al menos otro TKI ALK.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

Precauciones y advertencias:

Hiperlipidemia

El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitoree el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 70 días (rango de 7 a 696 días) y 41 días (rango de 7 a 489 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

Interacciones farmacológicas

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado.

Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimizida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatía periférica (47,8%), efectos cognitivos (28,8%), cansancio (28,1%), aumento de peso (26,4%), artralgia (24,7%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y diarrea (22,7%).

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 23,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,1% de los pacientes que recibieron lorlatinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 295 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100 a <1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 a <1/100), raras (mayor o igual a 1/10000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuentes	15,9	5,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipercolesterolemia ^a	Muy frecuentes	84,4	16,6
Hipertrigliceridemia ^b	Muy frecuentes	67,1	16,6

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos psiquiátricos			
Efectos sobre el estado de ánimo ^c	Muy frecuentes	22,7	1,7
Alucinaciones ^d	Frecuente	7,8	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Efectos cognitivos ^e	Muy frecuentes	28,8	2,0
Neuropatía periférica ^f	Muy frecuentes	47,8	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	18,0	0,7
Efectos sobre el habla ^g	Frecuentes	9,8	0,3
Trastornos oculares			
Trastorno de la visión ^h	Muy frecuentes	15,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis ⁱ	Frecuentes	1,4	1,0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	22,7	1,0
Náuseas	Muy frecuentes	18,3	0,7
Estreñimiento	Muy frecuentes	15,9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^j	Muy frecuentes	14,2	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Muy frecuentes	24,7	0,7
Mialgia ^k	Muy frecuentes	19,3	0
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración			
Edema ^l	Muy frecuentes	54,6	2,4
Cansancio ^m	Muy frecuentes	28,1	0,7
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	Muy frecuentes	26,4	5,4
Lipasa elevada	Muy frecuentes	13,9	8,8
Amilasa elevada	Muy frecuentes	10,2	3,1
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,7	0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:

^a Hipercolesterolemia (incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).

^b Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).

^c Efectos sobre el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, cambio de personalidad, estrés).

^d Alucinaciones (incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).

^e Efectos cognitivos (incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos.

^f Neuropatía periférica (incluye sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).

^g Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).

^h Trastorno de la visión (incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesopsias).

ⁱ Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).

^j Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

^k Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

^l Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

^m Cansancio (incluye astenia, cansancio).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 84,4% y el 67,1% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 67,8% y el 50,5% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de 1 a 399 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 381 y 405 días, respectivamente.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (28,8%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y efectos sobre el habla (9,8%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,5%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el efecto cognitivo y el estado confusional (0,7% en ambos casos). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la irritabilidad (6,1%), que también fue la reacción de grado 3 o 4 más frecuente (1,0%). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,1%), y la reacción de grado 3 o 4 más frecuente fue la bradilalia (0,3%). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo y sobre el habla fue de 92, 44 y 42 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo y del habla fue de 224, 83 y 106 días, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib

Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC_{inf}, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C_{máx} en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.



Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABCinf media de lorlatinib en un 42% y la Cmáx en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.



Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

Duración del tratamiento

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis de Lorbrina, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Modificaciones de dosis

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas

Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l) ○ Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l) ○ Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l) ○ Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)	Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiante ^b según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.

Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l) O Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)	Inicie el tratamiento hipolipemiente^b; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiente, aumente la dosis de este tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiente^b. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.
Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l) O Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)	Inicie el tratamiento hipolipemiente^b o aumente la dosis de dicho tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiente^b. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve. Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiente^b según la ficha técnica correspondiente. Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiente^b según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.
Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)	
Grado 2: Moderado O Grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
Aumento de amilasa/lipasa	
Grado 3: Grave O Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	
Grado 1: Leve O Grado 2: Moderado	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido. Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.

Reacción adversa*	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave O Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente. Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.
Otras reacciones adversas	

Grado 1: Leve O Grado 2: Moderado	No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.
Mayor o igual al grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de/o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.

Abreviaturas: CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos;
ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.; LSN = límite superior de la normalidad.
ª Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.
º El tratamiento hipolipemiante puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)
Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada (CLcr: mayor o igual que 30 mL/min) según un análisis farmacocinético poblacional. La información sobre el uso de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr: <30 mL/min) es muy limitada. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes pediátricos menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración
Lorbrena se administra por vía oral.
Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar



enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

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 para el Paciente versión LL-PLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201257044
- Información para Prescribir versión LLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201257044

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta un estudio fase I/II (B7461001) del que allega un análisis interino con corte a 15 de marzo de 2017, el estudio incluyó 6 cohortes de pacientes con casuísticas pequeñas, con un diseño mixto entre fase I y fase II, con marcadas diferencias de selección de pacientes, para los cuales no refiere un comparador de referencia que permita establecer la real utilidad del medicamento en cada cohorte. Así mismo, tanto en el estudio mencionado como el estudio fase III (CROWN) se evidencian frecuentes eventos adversos (EA), algunos de ellos de especial interés, tales como hipercolesterolemia (81.8%), hipertrigliceridemia (60.7%), edema (51.3%), neuropatía periférica (43.3%), alteraciones cognitivas (22.5%), del estado del ánimo (22.2%) y del lenguaje (25.9%), así como dos muertes asociadas a la toxicidad del medicamento en el estudio fase III (CROWN). Si bien es cierto, que los datos preliminares muestran unas tasas de respuesta objetiva (TRO) y de respuesta objetiva intracraneal (TROic), no es posible hacer un análisis de un posible beneficio por la falta de un comparador.

La Sala considera que para la indicación “monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK, o crizotinib y al menos otro TKI ALK”, la información clínica presentada por el interesado es insuficiente para soportarla; el interesado debe presentar los resultados finales del estudio fase I/II y estudios adicionales que permitan comprobar la eficacia y seguridad de lorlatinib en la indicación.

La Sala solicita al interesado explicar las diferencias o similitudes de eficacia y seguridad del producto de la referencia con respecto a la expresión ALK y ROS.

3.1.1.4. KIENDRA® 0.25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195560
Radicado : 20201255794
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 0.278 mg de Fumarato de Siponimod correspondiente a 0.25 mg de Siponimod.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- Pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.
- Pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra 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 Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Kiendra 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 Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Se han descrito casos de MC con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra 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 Kiendra. Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

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

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%) (A2304). 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 Kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o 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 Kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

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

Bradiarritmia

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra 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 Kiendra 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.

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 Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado.

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),
- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes 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. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, 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 un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Kiendra 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 Kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Kiendra no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT ($QT_c > 500$ ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra 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.

Kiendra 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 (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Kiendra 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 Kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, 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 Kiendra 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 Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es > 50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se puede iniciar el tratamiento con Kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra 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.

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, 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 Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra 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 Kiendra.

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 Kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 1,0% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,2% en los que recibieron placebo. No obstante, se han notificado casos adicionales en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

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 Kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con Kiendra 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 Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. La administración de Kiendra a pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 está contraindicada (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). El uso de Kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra 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.

Retirada del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, 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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 Kiendra (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 Kiendra (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	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,0	1,2	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. ^{**} Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.			

Descripción de reacciones adversas específicas Infecciones

En el estudio A2304 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%).

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica con Kiendra.

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 estudio A2304 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.

Convulsiones

En el estudio A2304 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 estudio A2304 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.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Kiendra 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 Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Kiendra 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, Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

El efecto cronótrope negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético 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 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 Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Kiendra 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.

Interacciones farmacocinéticas

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

También se requiere cautela con el uso concurrente de Kiendra con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y *2/*3.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Kiendra.

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

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 Kiendra 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.

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

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 Kiendra, 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día.

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral con o sin alimentos y deglutirse enteros con agua.

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 NPI 2020-PSB/GLC-1120-s del 6 de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201255794
- Información para prescribir NPI 2020-PSB/GLC-1120-s del 6 de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201255794
- Declaración Sucinta versión NSS v2.0 2020-PSB/GLC-1120-S del 6 de agosto de 2020.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora observa que el interesado solicita evaluación farmacológica de siponimod en la indicación “tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)”, para lo cual allega el estudio pivotal (CBAF312A2304), el mismo presentado con solicitud radicada mediante escrito No. 20181008438, evaluación negada por la incertidumbre en cuanto a la relevancia clínica del efecto en relación con los eventos adversos. En el actual trámite adjunta información con un mayor tiempo de seguimiento del mismo estudio, en el que se observa un modesto beneficio (21.2% con respecto al control) en la variable principal (tiempo de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses) y en otras variables secundarias; también allega actualización periódica del reporte de seguridad (PSUR) con corte del 25 de marzo de 2020. Sin embargo, en el estudio no se evidencia efecto en algunas variables secundarias importantes como T25W (prueba de caminata cronometrada de 25 pies) y PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test).

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Llama la atención a la Sala que en el grupo de pacientes que no tuvieron recaídas en los dos años anteriores al ingreso del estudio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable principal, como tampoco se encontró en la variable tiempo de progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses en el subgrupo que había recibido inicialmente interferon beta-1b.

Con base en los anterior, se solicita al interesado explicar:

- La relevancia clínica del efecto encontrado en la variable principal en relación con la mayor incidencia de eventos adversos en el marco de la condición de salud esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)
- La falta de correlación entre el efecto de la variable principal y algunas variables secundarias
- Cuáles son las razones y consecuencias terapéuticas de no encontrar diferencia en la variable tiempo de progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses en el subgrupo de pacientes que recibieron interferón beta-1b.
- Cuáles son las razones y consecuencias terapéuticas de no encontrar diferencia en la variable principal en el grupo de pacientes que no tuvieron recaídas en los dos años anteriores al ingreso del estudio.

3.1.1.5. KIENDRA® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195524
Radicado : 20201255703
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2.224 mg de Fumarato de Siponimod correspondiente a 2 mg de Siponimod.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.
- Pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra 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 Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Kiendra 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 Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Se han descrito casos de MC con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra 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 Kiendra. Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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%) (A2304). 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 Kiendra y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o 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 Kiendra, así como exploraciones periódicas durante la misma.

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

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra 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 Kiendra 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.

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 Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado.

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),
- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes 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. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, 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 un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Kiendra 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 Kiendra ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Kiendra puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Kiendra 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 Kiendra en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Kiendra 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 (torsade de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Kiendra no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Kiendra 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 Kiendra puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Kiendra no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, 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 Kiendra 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 Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. 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 Kiendra; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra 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.

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, 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 Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra 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 Kiendra.

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 Kiendra, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Kiendra en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 1,0% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,2% en los que recibieron placebo. No obstante, se han notificado casos adicionales en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

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 Kiendra. No obstante, si un paciente en tratamiento con Kiendra 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 Kiendra después

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. La administración de Kiendra a pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 está contraindicada (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). El uso de Kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra 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.

Retirada del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, 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 Kiendra (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 Kiendra (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 $\geq 10\%$) 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 ($\geq 1/10$); 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 el estudio A2304^

Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,0	1,2	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. **Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.			

Descripción de reacciones adversas específicas
 Infecciones

En el estudio A2304 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%).

En la fase de prolongación del estudio A2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica con Kiendra.

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 estudio A2304 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.

Convulsiones

En el estudio A2304 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 estudio A2304 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.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Kiendra 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 Kiendra después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Kiendra 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, Kiendra 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 Kiendra 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 Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

El efecto cronótrope negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético 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 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 Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Kiendra 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.

Interacciones farmacocinéticas

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Kiendra con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

También se requiere cautela con el uso concurrente de Kiendra con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y *2/*3.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación in silico (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

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 Kiendra.

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

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 Kiendra 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.

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

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 Kiendra, 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día.

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral con o sin alimentos y deglutirse enteros con agua.

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 NPI 2020-PSB/GLC-1120-s del 6 de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201255703
- Información para prescribir NPI 2020-PSB/GLC-1120-s del 6 de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201255703
- Declaración Sucinta versión NSS v2.0 2020-PSB/GLC-1120-S del 6 de agosto de 2020 allegada mediante radicado No. 20201255703

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora observa que el interesado solicita evaluación farmacológica de siponimod en la indicación “tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)”, para lo cual allega el estudio pivotal (CBAF312A2304), el mismo presentado con solicitud radicada mediante escrito No. 20181008438, evaluación negada por la incertidumbre en cuanto a la relevancia clínica del efecto en relación con los eventos adversos. En el actual trámite adjunta información con un mayor tiempo de seguimiento del mismo estudio, en el que se observa un modesto beneficio (21.2% con respecto al control) en la variable principal (tiempo de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses) y en otras variables secundarias; también allega actualización periódica del reporte de seguridad (PSUR) con corte del 25 de marzo de 2020. Sin embargo, en el estudio no se evidencia efecto en algunas variables secundarias importantes como T25W (prueba de caminata cronometrada de 25 pies) y PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test).



Llama la atención a la Sala que en el grupo de pacientes que no tuvieron recaídas en los dos años anteriores al ingreso del estudio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable principal, como tampoco se encontró en la variable tiempo de progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses en el subgrupo que había recibido inicialmente interferon beta-1b.

Con base en los anterior, se solicita al interesado explicar:

- La relevancia clínica del efecto encontrado en la variable principal en relación con la mayor incidencia de eventos adversos en el marco de la condición de salud esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)
- La falta de correlación entre el efecto de la variable principal y algunas variables secundarias
- Cuáles son las razones y consecuencias terapéuticas de no encontrar diferencia en la variable tiempo de progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses en el subgrupo de pacientes que recibieron interferón beta-1b.
- Cuáles son las razones y consecuencias terapéuticas de no encontrar diferencia en la variable principal en el grupo de pacientes que no tuvieron recaídas en los dos años anteriores al ingreso del estudio.

3.1.1.6 PREVYMIS 240 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20196555
Radicado : 20201258457
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:

Cada vial contiene 240mg de Letermovir

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Prevymis está indicado para la profilaxis de la infección y de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en receptores adultos de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por las siglas en inglés) seropositivos a CMV [R+].

Contraindicaciones:

Prevymis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

Pimozida

La administración concomitante de Prevymis puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.

Alcaloides del ergot

La administración concomitante de Prevymis puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo.

Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina
La administración concomitante de Prevymis en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rabdomiólisis.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de Prevymis y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de Prevymis.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Consultar los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, incluyendo recomendaciones de dosificación en la sección correspondiente.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Se evaluó la seguridad de Prevymis en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con Prevymis (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de Prevymis hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en ≥1% de receptores de HSCT en el Grupo de Prevymis y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante

Reacción Adversa	Prevymis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con Prevymis.



En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo discontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con Prevymis frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de Prevymis fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).

Anormalidades de Laboratorio

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de Prevymis y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de Prevymis y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B, hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de Prevymis y de placebo.

Interacciones:

Efectos de Otros Fármacos sobre Prevymis

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y glicoproteínas P (P-gp por sus siglas en inglés) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) 1A1/3 (UGT1A1/3). La co-administración de Prevymis con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de Prevymis es de 240 mg una vez al día.

No se recomienda la administración conjunta de Prevymis con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, P-gp) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la posibilidad de una disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir (ver la tabla 1).

La administración conjunta de rifampicina resultó en un incremento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1 / 3) que no es clínicamente relevante, seguido de una disminución clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la continuación de la administración conjunta.

Efectos de Prevymis sobre Otros Fármacos

La administración conjunta de Prevymis con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente.

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevymis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente (ver la tabla 1).

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Prevymis, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con Prevymis finalice.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con Prevymis solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con Prevymis o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con Prevymis.

Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas*

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico
Anti-arrítmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevymis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
Antibióticos		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.
Anticoagulantes		
Warfarina#	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis§.

Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoína	↓ letermovir ↓ Fenitoína	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.
Antidiabéticos		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa [§] .
Antifúngicos		
voriconazol [‡]	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha buscando una reducción en la eficacia de voriconazol [§] .
Antimicobacterianos		
Rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutina
Rifampicina [‡]	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
Antipsicóticos		

Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
Antagonistas de endotelina		
Bosentan	↓ letermovir	Co-administration of Prevymis with bosentan may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of Prevymis and bosentan is not recommended.
Productos Herbales		
Hierba de San Juan ((<i>Hypericum perforatum</i>))	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana		
Efavirenz	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Nevirapina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis[§].

pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina. Cuando Prevymis se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina [ver 3 CONTRAINDICACIONES].
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Inmunosupresores		
ciclosporina [‡]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos]. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda [§] .
sirolimus [‡]	↑ sirolimus	La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda [§] .
tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y

		se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda [§] .
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Agentes promotores de la vigilia		
Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
Substratos del CYP2C8[†]		
Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazona [§] .
Substratos del CYP3A[‡]		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam‡, quinidina	↑ concentraciones de los substratos del CYP3A	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A. Cuando Prevymis se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3A [§] . Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los substratos del CYP3A
* Esta tabla no es completamente inclusiva. † ↓ =disminución, ↑=incremento ‡ Se han estudiado estas interacciones. § Consultar la información para prescribir correspondiente.		



[†] Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.

Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis

No hubo una interacción clínicamente importante cuando Prevymis se administró en conjunto con itraconazol, un inhibidor de P-gp/BCRP.

No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con Prevymis en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza Prevymis con estos fármacos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

PREVVMIS Inyectable debe ser administrado a través de un filtro en línea estéril de polietileno (PES), de 0.2 micrones o 0.22 micrones.

Administrar por infusión intravenosa vía un catéter periférico una línea venosa central durante aproximadamente 60 minutos

No administrar como inyección intravenosa en bolo

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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201258457
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201258457

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 vial contiene 240mg de Letermovir

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Prevymis (letermovir) está indicado para la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Prevymis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

Pimozida

La administración concomitante de Prevymis puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.

Alcaloides del ergot

La administración concomitante de Prevymis puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo.

Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina

La administración concomitante de Prevymis en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rabdomiólisis.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de Prevymis y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de Prevymis.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Consultar los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, incluyendo recomendaciones de dosificación en la sección correspondiente.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Se evaluó la seguridad de Prevymis en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados

con Prevymis (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de Prevymis hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en ≥1% de receptores de HSCT en el Grupo de Prevymis y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante

Reacción Adversa	Prevymis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con Prevymis.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo descontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con Prevymis frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de Prevymis fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).

Anormalidades de Laboratorio

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de Prevymis y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de Prevymis y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B, hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de Prevymis y de placebo.

Interacciones:

Efectos de Otros Fármacos sobre Prevymis

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y glicoproteínas P (P-gp por sus siglas en inglés) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) 1A1/3 (UGT1A1/3). La co-administración de Prevymis con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de Prevymis es de 240 mg una vez al día.

No se recomienda la administración conjunta de Prevymis con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, P-gp) y/o enzimas (por ejemplo, UGT)

debido a la posibilidad de una disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir (ver la tabla 1).

La administración conjunta de rifampicina resultó en un incremento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1 / 3) que no es clínicamente relevante, seguido de una disminución clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la continuación de la administración conjunta.

Efectos de Prevmis sobre Otros Fármacos

La administración conjunta de Prevmis con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de Prevmis con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente.

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevmis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente (ver la tabla 1).

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales

Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Prevmis, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con Prevmis finalice.

Cuando Prevmis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando Prevmis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con Prevmis solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con Prevmis o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con Prevmis.

Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas*

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Anti-arrítmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevymis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
Antibióticos		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.
Anticoagulantes		
Warfarina [#]	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis ^s .
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoína	↓ letermovir ↓ Fenitoína	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.

Antidiabéticos		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa ^s .
Antifúngicos		
voriconazol [‡]	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha buscando una reducción en la eficacia de voriconazol ^s .
Antimicobacterianos		
Rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutina
Rifampicina [‡]	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
Antipsicóticos		
Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
Antagonistas de endotelina		
Bosentan	↓ letermovir	La dministración conjunta de Prevymis con bosentan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y bosentan.
Productos Herbales		
Hierba de San Juan ((<i>Hypericum perforatum</i>))	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede

		disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana		
Efavirenz	↓ lettermovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ lettermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Nevirapina	↓ lettermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
atorvastatina[‡]	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis[§].
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina. Cuando Prevymis se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina.
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa	↑ concentraciones de los inhibidores de	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como

Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	HMG-CoA reductasa	miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Inmunosupresores		
ciclosporina [‡]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda [§] .
sirolimus [‡]	↑ sirolimus	La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda [§] .
tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda [§] .
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Agentes promotores de la vigilia		

Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
Substratos del CYP2C8 [¶]		
Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazonas.
Substratos del CYP3A [¶]		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam [‡] , quinidina	↑ concentraciones de los substratos del CYP3A	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A. Cuando Prevymis se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3As. Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los substratos del CYP3A
* Esta tabla no es completamente inclusiva. † ↓ =disminución, ↑=incremento ‡ Se han estudiado estas interacciones. § Consultar la información para prescribir correspondiente. ¶ Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.		

Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis

No hubo una interacción clínicamente importante cuando Prevymis se administró en conjunto con itraconazol, un inhibidor de P-gp/BCRP.

No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con Prevymis en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza Prevymis con estos fármacos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

PREVVMIS Inyectable debe ser administrado a través de un filtro en línea estéril de polietersulfona (PES), de 0.2 micrones o 0.22 micrones.

Administrar por infusión intravenosa via un catéter periférico una linea venosa central durante aproximadamente 60 minutos

No administrar como inyección intravenosa en bolo

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

Así mismo, recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2 del producto PREVYMIS.

Frente a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, se le aclara al interesado que en Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.7, fue declarada la protección de datos para la nueva entidad química, por lo cual no procede pronunciarse nuevamente al respecto.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir e inserto en cuanto a la indicación aprobada en este concepto.

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

3.1.1.7. STIVARGA 40mg

Expediente : 20123627
Radicado : 20191255847 / 20201226515 / 20211017004 / 20211027894
Fecha : 18/02/2021
Interesado : Bayer Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40mg de Regorafenib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

No hay contraindicación para el uso de Regorafenib.

Precauciones y advertencias:

Efectos hepáticos

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

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Regorafenib y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. En adelante, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

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

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

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

Infecciones

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

Hemorragia

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

Pacientes con tumores KRAS mutado

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perforación y fistula gastrointestinales

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

Isquemia e infarto cardiacos

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

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardiacos, se recomienda la interrupción de Regorafenib hasta su resolución.

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

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

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

Hipertensión arterial

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

Complicaciones de la cicatrización de heridas

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad dermatológica

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

Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Regorafenib ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormonal estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Regorafenib e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Regorafenib en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrente.

Precauciones específicas de la enfermedad —Carcinoma hepatocelular (HCC)

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Interacciones:

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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



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

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9

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

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

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

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

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

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

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



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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

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. 2020012730 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, 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 con fines diferentes a la obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191255847
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191255847

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, 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 40mg de Regorafenib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

No hay contraindicación para el uso de Regorafenib.

Precauciones y advertencias:

Efectos hepáticos

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

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Regorafenib y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. En adelante, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

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

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

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

Infecciones

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

Hemorragia

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

Pacientes con tumores KRAS mutado

En pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. Con base en la considerable toxicidad relacionada con el



tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado.

perforación y fistula gastrointestinales

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

Isquemia e infarto cardiacos

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

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardiacos, se recomienda la interrupción de Regorafenib hasta su resolución.

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

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

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

Hipertensión arterial

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

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Regorafenib en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Regorafenib por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Regorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

Toxicidad dermatológica

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

Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Regorafenib ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormonal estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Regorafenib e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Regorafenib en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrente.

Precauciones específicas de la enfermedad —Carcinoma hepatocelular (HCC)

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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



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

Interacciones:

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9

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

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

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

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

Esto indica que la co-administración de regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de BRCP concomitantemente (p. ej.,

metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de BRCP.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

La Sala no recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto en cuanto a la indicación.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 7 del producto Stivarga. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.8. VEKLURY® SOLUCION INYECTABLE 100mg/20mL (5mg/ml)

Expediente : 20181067
Radicado : 20201115294 / 20201153798 / 20201169054 / 20201244066 / 20211018954
Fecha : 05/02/2021
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición: Cada vial con 20mL de solución contiene 100mg de Remdesivir.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Veklury está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Contraindicaciones:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas y las relacionadas con la perfusión. Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir. Los signos y los síntomas pueden incluir hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, pirexia, disnea, sibilancia, angioedema, erupción, náuseas, vómitos, diaforesis y escalofrío. Se pueden considerar velocidades de perfusión más lentas, con un tiempo de perfusión máximo de hasta 120 minutos, para prevenir potencialmente estos signos y síntomas. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración de remdesivir e inicie el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas

Se han observado elevaciones de las transaminasas en los ensayos clínicos con remdesivir, que incluyó a voluntarios sanos y pacientes con COVID-19. Se debe determinar la función hepática en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y se debe controlar mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se han realizado estudios clínicos específicos con remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Solo se debe utilizar remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática si el posible beneficio supera el posible riesgo.

- El tratamiento con remdesivir no se debe iniciar en pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad al inicio.
- Se debe interrumpir el tratamiento con remdesivir en pacientes que presenten:
 - ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con remdesivir. Se puede reanudar el tratamiento con remdesivir cuando la ALT sea < 5 veces el límite superior de la normalidad.

O

- Elevación de la ALT junto con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el índice internacional normalizado (IIN)

Insuficiencia renal

En los estudios en animales, en ratas y monos, se observó toxicidad renal grave. El mecanismo de esta toxicidad renal no se conoce totalmente. No se puede descartar su relevancia en los seres humanos.

Se debe determinar la TFGe en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Excipientes

Remdesivir contiene bedatex sulfobutileter de sodio que se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida, lo que puede posiblemente afectar negativamente a la función renal. Por lo tanto, no se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Riesgo de disminución de la actividad antiviral cuando se administra de forma concomitante con cloroquina o hidroxicloroquina

No se recomienda la administración concomitante de remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina en base a los datos in vitro que demuestran un efecto antagonista de la cloroquina sobre la activación metabólica intracelular y la actividad antiviral de remdesivir.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es elevación de transaminasas (14 %). La reacción adversa más frecuente en pacientes con COVID-19 son náuseas (4 %). Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas en la Tabla 2 se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas	
Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	náuseas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes	transaminasas elevadas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	erupción
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas

En estudios en voluntarios sanos, los aumentos en la ALT, la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de grado 1 (10 %) o de grado 2 (4 %). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio ACTT-1 del NIAID), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado ≥ 3 de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los que recibieron placebo. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 (n = 200) o 10 días (n = 197), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado [$\geq 1,25$ veces el límite superior de la normalidad (LSN)] de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥ 3 ($\geq 5,0$ veces el LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 (n = 191) o 10 días (n = 193) en comparación con el tratamiento de referencia (n = 200), se



notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 32 % y 33 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir, y en un 33 % y 39 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥ 3 de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 7 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCANA FARMA S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacciones con remdesivir. Actualmente se desconoce el potencial general de interacciones; los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación durante los días de la administración de remdesivir. Debido al antagonismo observado in vitro, no se recomienda el uso concomitante de remdesivir con fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina.

Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

In vitro, remdesivir es un sustrato para las esterasas en plasma y tejido, las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A4, y es un sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y los transportadores de la glucoproteína P (gp-P).

No se ha estudiado el potencial de interacción de remdesivir con inhibidores/inductores de la vía hidrolítica (esterasa) o CYP2C8, 2D6 o 3A4. Se desconoce el riesgo de interacción clínicamente relevante. Los inhibidores potentes pueden provocar un aumento de la exposición a remdesivir. El uso de inductores potentes (p. ej., rifampicina) puede reducir las concentraciones plasmáticas de remdesivir y no se recomienda.

Se ha descrito que la dexametasona es un inductor moderado de CYP3A y gp-P. La inducción depende de la dosis y se produce después de varias dosis. Es poco probable que la dexametasona tenga un efecto clínicamente significativo sobre el remdesivir, ya que el remdesivir tiene una tasa de extracción hepática moderada-alta y se usa durante un periodo corto en el tratamiento de la COVID-19.

Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

In vitro, remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, OATP1B1 y OATP1B3. No se ha establecido la relevancia clínica de estas interacciones farmacológicas in vitro. Remdesivir puede aumentar de forma transitoria las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de CYP3A o de OATP 1B1/1B3. No hay datos disponibles, sin embargo, parece indicar que los medicamentos que son sustratos de CYP3A4 o sustratos de OATP 1B1/1B3 se deben administrar al menos 2 horas después de remdesivir. Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A in vitro. La administración concomitante de remdesivir con sustratos de CYP1A2 o CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho puede dar lugar a la pérdida de su eficacia.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dexametasona es un sustrato de CYP3A4 y, aunque remdesivir inhibe CYP3A4, debido a la rápida eliminación de remdesivir después de la administración IV, es poco probable que remdesivir tenga un efecto significativo sobre la exposición a dexametasona.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El uso de remdesivir se limita a los centros sanitarios en los que los pacientes pueden ser controlados adecuadamente.

Posología

La dosis recomendada de remdesivir en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 40 kg es:

- Día 1: una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.

La duración total del tratamiento debe ser de al menos 5 días y no más de 10 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min han recibido remdesivir sin realizar un ajuste de la dosis para el tratamiento de la COVID-19. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de remdesivir en niños menores de 12 años de edad y que pesen menos de 40 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Remdesivir se administra mediante perfusión intravenosa tras su dilución.

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

Tabla 1: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir concentrado para solución para perfusión diluido

Volumen de la bolsa para perfusión	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

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 recurso de reposición con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2020042391 del 3 de diciembre de 2020, por medio de la cual se niega la solicitud de registro sanitario para el producto VEKLURY SOLUCIÓN INYECTABLE 100mg/20ml (5mg/mL)

Como consccuencia, de lo anterior aprobar la solicitud de registro sanitario para el producto VEKLURY SOLUCIÓN INYECTABLE 100mg/20ml (5mg/mL).

Aprobar la solicitud de inclusión del producto VEKLURY SOLUCIÓN INYECTABLE 100mg/20ml (5mg/mL) en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2020042391 del 3 de diciembre de 2020, en el que fue negada la evaluación farmacológica para remdesivir en la indicación “tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario”, el interesado soporta su alegato en los estudios Wang y col. (2020), ACTT-1, GS-US-540-5773 (simple-grave) y GS-US-540-5774 (simple-moderado) y SOLIDARIDAD, estudios que fueron analizados por la Sala y en conjunto permiten concluir:

Se trata de estudios con importante heterogeneidad clínica, metodológica y estadística a partir de los cuales no es posible establecer un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada, por cuanto persisten incertidumbres relacionadas con la relevancia clínica del efecto encontrado, cuál subgrupo de pacientes podría beneficiarse y cuál perjudicarse, cuál es el esquema posológico más adecuado. Llama la atención a la Sala que, transcurrido más de un año de pandemia, con millones de pacientes infectados, no se disponga de información clínica adicional que permita resolver las incertidumbres mencionadas.

El interesado refuerza su argumento con la aprobación del medicamento en otras agencias reguladoras, aspecto que, si bien es un importante antecedente, no es vinculante para la Sala. Se recuerda que la mayoría de aprobaciones dadas son condicionadas, lo que ratifica las inquietudes de la Sala con respecto a que la información disponible permita establecer necesariamente el balance beneficio-riesgo favorable definitivo y que es fundamental disponer de información adicional a la luz del estado del arte. Adicionalmente, la Sala destaca que la OMS, con base en los estudios clínicos, no recomienda el uso de remdesivir en el tratamiento de COVID-19.



Por lo anterior, la Sala ratifica el concepto emitido en las Actas No. 18 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2 y 12 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2.

3.1.1.9. VEKLURY POLVO LIOFILIZADO 100 mg

Expediente : 20181071
Radicado : 20201115329 / 20201154883 / 20201157313 / 20201250628 /
20211018770
Fecha : 05/02/2021
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Remdesivir.
Después de la reconstitución, cada vial contiene 5mg/ml de solución de Remdesivir.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Veklury está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas y las relacionadas con la perfusión. Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir. Los signos y los síntomas pueden incluir hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, pirexia, disnea, sibilancia, angioedema, erupción, náuseas, vómitos, diaforesis y escalofrío. Se pueden considerar velocidades de perfusión más lentas, con un tiempo de perfusión máximo de hasta 120 minutos, para prevenir potencialmente estos signos y síntomas. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración de remdesivir e inicie el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas

Se han observado elevaciones de la transaminasa en los ensayos clínicos con remdesivir, que incluyó a voluntarios sanos y pacientes con COVID-19. Se debe determinar la función hepática en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y se debe controlar mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se han realizado estudios clínicos específicos con remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Solo se debe utilizar remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática si el posible beneficio supera el posible riesgo.

- El tratamiento con remdesivir no se debe iniciar en pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad al inicio.
- Se debe interrumpir el tratamiento con remdesivir en pacientes que presenten:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

◦ ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con remdesivir. Se puede reanudar el tratamiento con remdesivir cuando la ALT sea < 5 veces el límite superior de la normalidad.

O

◦ Elevación de la ALT junto con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el índice internacional normalizado (IIN)

Insuficiencia renal

En los estudios en animales, en ratas y monos, se observó toxicidad renal grave. El mecanismo de esta toxicidad renal no se conoce totalmente. No se puede descartar su relevancia en los seres humanos.

Se debe determinar la TFGe en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Excipientes

Remdesivir contiene bedatex sulfobutileter de sodio que se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida, lo que puede posiblemente afectar negativamente a la función renal. Por lo tanto, no se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Riesgo de disminución de la actividad antiviral cuando se administra de forma concomitante con cloroquina o hidroxiclороquina

No se recomienda la administración concomitante de remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxiclороquina en base a los datos in vitro que demuestran un efecto antagonista de la cloroquina sobre la activación metabólica intracelular y la actividad antiviral de remdesivir.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es elevación de transaminasas (14 %). La reacción adversa más frecuente en pacientes con COVID-19 son náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en la Tabla 2 se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	náuseas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes	transaminasas elevadas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	erupción
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas

En estudios en voluntarios sanos, los aumentos en la ALT, la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de grado 1 (10 %) o de grado 2 (4 %). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio ACTT-1 del NIAID), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado ≥ 3 de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los que recibieron placebo. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 (n = 200) o 10 días (n = 197), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado [$\geq 1,25$ veces el límite superior de la normalidad (LSN)] de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥ 3 ($\geq 5,0$ veces el LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 (n = 191) o 10 días (n = 193) en comparación con el tratamiento de referencia (n = 200), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 32 % y 33 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir, y en un 33 % y 39 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥ 3 de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 7 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia de BIOTOSCANA FARMA S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacciones con remdesivir. Actualmente se desconoce el potencial general de interacciones; los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación durante los días de la administración de remdesivir. Debido al



antagonismo observado in vitro, no se recomienda el uso concomitante de remdesivir con fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina.

Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

In vitro, remdesivir es un sustrato para las esterasas en plasma y tejido, las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A4, y es un sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y los transportadores de la glucoproteína P (gp-P).

No se ha estudiado el potencial de interacción de remdesivir con inhibidores/inductores de la vía hidrolítica (esterasa) o CYP2C8, 2D6 o 3A4. Se desconoce el riesgo de interacción clínicamente relevante. Los inhibidores potentes pueden provocar un aumento de la exposición a remdesivir. El uso de inductores potentes (p. ej., rifampicina) puede reducir las concentraciones plasmáticas de remdesivir y no se recomienda.

Se ha descrito que la dexametasona es un inductor moderado de CYP3A y gp-P. La inducción depende de la dosis y se produce después de varias dosis. Es poco probable que la dexametasona tenga un efecto clínicamente significativo sobre el remdesivir, ya que el remdesivir tiene una tasa de extracción hepática moderada-alta y se usa durante un periodo corto en el tratamiento de la COVID-19.

Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

In vitro, remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, OATP1B1 y OATP1B3. No se ha establecido la relevancia clínica de estas interacciones farmacológicas in vitro. Remdesivir puede aumentar de forma transitoria las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de CYP3A o de OATP 1B1/1B3. No hay datos disponibles, sin embargo, parece indicar que los medicamentos que son sustratos de CYP3A4 o sustratos de OATP 1B1/1B3 se deben administrar al menos 2 horas después de remdesivir. Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A in vitro. La administración concomitante de remdesivir con sustratos de CYP1A2 o CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho puede dar lugar a la pérdida de su eficacia.

La dexametasona es un sustrato de CYP3A4 y, aunque remdesivir inhibe CYP3A4, debido a la rápida eliminación de remdesivir después de la administración IV, es poco probable que remdesivir tenga un efecto significativo sobre la exposición a dexametasona.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El uso de remdesivir se limita a los centros sanitarios en los que los pacientes pueden ser controlados adecuadamente.

Posología

La dosis recomendada de remdesivir en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 40 kg es:

- Día 1: una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.

La duración total del tratamiento debe ser de al menos 5 días y no más de 10 días.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes mayores de 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min han recibido remdesivir sin realizar un ajuste de la dosis para el tratamiento de la COVID-19. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de remdesivir en niños menores de 12 años de edad y que pesen menos de 40 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Remdesivir se administra mediante perfusión intravenosa tras su reconstitución y dilución posterior.

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

Tabla 1: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido y diluido

Volumen de la bolsa para perfusión	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

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 recurso de reposición con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2020042392 del 3 de diciembre de 2020, por medio de la cual se niega la solicitud de registro sanitario para el producto VEKLURY polvo liofilizado 100 mg.

Como consccuencia, de lo anterior aprobar la solicitud de registro sanitario para el producto VEKLURY polvo liofilizado 100 mg.



Aprobar la solicitud de inclusión del producto VEKLURY polvo liofilizado 100 mg en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2020042392 del 3 de diciembre de 2020, en el que fue negada la evaluación farmacológica para remdesivir en la indicación “tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario”, el interesado soporta su alegato en los estudios Wang y col. (2020), ACTT-1, GS-US-540-5773 (simple-grave) y GS-US-540-5774 (simple-moderado) y SOLIDARIDAD, estudios que fueron analizados por la Sala y en conjunto permiten concluir:

Se trata de estudios con importante heterogeneidad clínica, metodológica y estadística a partir de los cuales no es posible establecer un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada, por cuanto persisten incertidumbres relacionadas con la relevancia clínica del efecto encontrado, cuál subgrupo de pacientes podría beneficiarse y cuál perjudicarse, cuál es el esquema posológico más adecuado. Llama la atención a la Sala que, transcurrido más de un año de pandemia, con millones de pacientes infectados, no se disponga de información clínica adicional que permita resolver las incertidumbres mencionadas.

El interesado refuerza su argumento con la aprobación del medicamento en otras agencias reguladoras, aspecto que, si bien es un importante antecedente, no es vinculante para la Sala. Se recuerda que la mayoría de aprobaciones dadas son condicionadas, lo que ratifica las inquietudes de la Sala con respecto a que la información disponible permita establecer necesariamente el balance beneficio-riesgo favorable definitivo y que es fundamental disponer de información adicional a la luz del estado del arte. Adicionalmente, la Sala destaca que la OMS, con base en los estudios clínicos, no recomienda el uso de remdesivir en el tratamiento de COVID-19.

Por lo anterior, la Sala ratifica el concepto emitido en las Actas No. 18 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1 y 12 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1.

3.1.1.10. ZEPOSIA® 0.92 MG

Expediente : 20197529
Radicado : 20211029578
Fecha : 19/02/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 1 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.92 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ZEPOSIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Contraindicaciones:

ZEPOSIA está contraindicado en pacientes que:

- En los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización, o insuficiencia cardíaca Clase III o IV.
- Presentan bloqueo aurículoventricular (AV) Mobitz tipo II de segundo o tercer grado, síndrome de seno enfermo o bloqueo sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento.
- Tienen apnea del sueño grave sin tratamiento.
- Están tomando un inhibidor de monoamino oxidasa (MAO)

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica al 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fue similar a la de los pacientes que recibieron interferón (IFN) beta-1a (35% versus 34% y 1% versus 0.8%, respectivamente). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3%. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, continúe monitoreando a los pacientes por infecciones durante este período.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección por virus herpes

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se reportó herpes zóster como reacción adversa en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.



Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT ($QTcF > 450$ mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anomalías de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. En el Estudio 1 y el Estudio 2, después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca de 1.2 lpm se produjo en la Hora 5 del Día 1, volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.



En el Estudio 1 y el Estudio 2, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió IFN beta-1a. Después del Día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0.8% en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con 0.7% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 2 con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los siguientes pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;
- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA. Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se produjeron elevaciones de ALT en el rango de hasta 5 veces o más por encima del límite superior del rango normal (ULN, por sus siglas en inglés) en el 1.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 1.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. En el rango de 3 veces ULN o más, se produjeron elevaciones en el 5.5% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 3.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. La mediana del tiempo hasta una elevación de 3 veces el ULN fue de 6 meses. La mayoría (79%) de los pacientes continuaron el tratamiento con ZEPOSIA y los valores regresaron a menos de 3 veces el ULN en aproximadamente 2-4 semanas.

En los ensayos clínicos, se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Las personas con niveles de AST o ALT superiores a 1.5 veces el ULN fueron excluidas del Estudio 1 y el Estudio 2. Aunque no hay datos para establecer que los pacientes con



enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática cuando toman ZEPOSIA, se debe tener precaución cuando se utiliza ZEPOSIA en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal.

Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

En el Estudio 1 y el Estudio 2, los pacientes tratados con ZEPOSIA tuvieron un aumento promedio de aproximadamente 1 a 2 mm Hg en la presión sistólica respecto de los pacientes que recibieron IFN beta- 1a, y ningún efecto sobre la presión diastólica. El aumento de la presión sistólica se detectó por primera vez después de aproximadamente 3 meses de tratamiento y persistió durante todo el tratamiento. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 3.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 2.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Dos pacientes tratados con ZEPOSIA en el Estudio 1 y un paciente tratado con interferón (IFN) beta-1a en el Estudio 2 experimentaron una crisis hipertensiva que no estuvo claramente influenciada por una medicación concomitante. Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado absoluto durante 1 segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con ZEPOSIA luego de tan solo 3 meses de iniciado el tratamiento. En los análisis combinados del Estudio 1 y el Estudio 2, la disminución del FEV1 absoluto desde la condición basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue de 60 ml (IC del 95%: -100, -20) a los 12 meses. La diferencia media en el FEV1 porcentual predicho a los 12 meses entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue del 1.9% (IC del 95%: -2.9, -0.8). También se observaron reducciones dependientes de la dosis en la capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés) (valor absoluto y % predicho) en el Mes 3 en análisis combinados que compararon pacientes tratados con ZEPOSIA con pacientes que recibieron IFN beta-1a (60 ml, IC del 95% (-110, -10); 1.4%, IC del 95%: (-2.6, -0.2)), aunque no se observaron reducciones significativas en otros puntos temporales. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del FEV1 o FVC después de la interrupción del fármaco. Un paciente interrumpió el tratamiento con ZEPOSIA debido a disnea. Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con ZEPOSIA, si está clínicamente indicado.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edema macular

Los moduladores de S1P, incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se observó edema macular en el 0.3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

Rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se

debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA
Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores a la última dosis de Zeposia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras partes de la Información para Prescribir:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

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

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con comparador activo, en los que 882 pacientes recibieron ZEPOSIA 0.92 mg

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que con el comparador. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a fueron infección de las vías respiratorias superiores, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, dolor de espalda e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con IFN beta-1aa (Estudio 1 y Estudio 2 combinados)

Reacciones adversas	Estudios 1 y 2	
	Zeposia 0.92 mg (n = 882) %	IFN beta-1a 30 mcg por vía intramuscular una vez por semana (n = 885) %
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	26	23
Elevación de enzimas hepáticas ^c	10	5
Hipotensión ortostática	4	3
Infección del tracto urinario	4	3
Dolor de espalda	4	3
Hipertensión ^d	4	2
Dolor abdominal superior	2	1

^a Los datos no son una base adecuada para comparar tasas entre ZEPOSIA y el control activo.

^b Incluye los siguientes términos: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio superior, rinorrea, traqueitis y laringitis.

^c Incluye los siguientes términos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, pruebas anormales de la función hepática y aumento de transaminasas.

^d Incluye hipertensión, hipertensión esencial e hipertensión ortostática.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, con ZEPOSIA en los ensayos controlados con agente activo de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Interacciones:

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.



Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.

Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatirámico.

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

ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en estos pacientes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Vacunas

Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Inhibidores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo).

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP (por ejemplo, ciclosporina, eltrombopag).

Inductores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)



La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva. Por lo tanto, la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.

Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos

Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe MAO-B in vitro, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRI), tricíclicos, tiramina]. Monitorear a los pacientes para detectar hipertensión con el uso concomitante.

Drogas opioides

Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y MAOI, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Fármacos serotoninérgicos

Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Medicamentos simpaticomiméticos

El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido una crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.

Tiramina

La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminas exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminas exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina). Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo
Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca
Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes.
En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.
Pruebas de la función hepática
Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica
En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

- Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.
- Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular.

Vacunas
Analizar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VVZ) antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA.
Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada en adultos

Dosis de mantenimiento
Después de la titulación inicial (véase Inicio del Tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8. Las cápsulas duras de ZEPOSIA deben tragarse enteras y pueden administrarse con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento
Inicie ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA después de la interrupción del tratamiento



Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión Septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20211029578
- Información para prescribir Versión Septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20211029578

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de ozanimod para el “tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes”, el interesado allega estudios preclínicos y farmacocinéticos suficientes con resultados esperados con base en el mecanismo de acción, que justifican el paso a los estudios clínicos. Presenta como evidencia clínica los estudios RADIANCE-A comparado con placebo, RADIANCE-B y SUNBEAM comparados con interferón beta-1a y el estudio de seguimiento OLE/DAYBREAK. En el estudio RADIANCE-A no se logró demostrar diferencia estadísticamente significativa en la tasa anual de recaídas vs. placebo; en el estudio RADIANCE-B se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa anual de recaídas ajustada (0,172 para 1 mg de ozanimod, 0,218 para 0,5 mg y 0,276 del interferón beta-1a), así mismo, una reducción en el número medio de lesiones cerebrales hiperdensas, sin embargo, no se evidenció diferencia en la progresión de la discapacidad a los tres meses. En el estudio SUNBEAM, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa anual de recaídas ajustada (0,181 para ozanimod 1 mg, 0,241 mg para 1 mg y 0,350 para interferón beta-1a). En el estudio de seguimiento DAYBREAK en curso, no se han detectado problemas de seguridad adicionales.

Con base en lo anterior, la Sala solicita al interesado explicar la relevancia clínica de la ausencia de diferencias en la variable de discapacidad confirmada a los tres meses vs. interferón beta-1a, dado que, sí se encontró diferencia en la tasa anual de recaídas y en las imágenes diagnósticas. Asimismo, solicita presentar evidencia clínica adicional que evalúe las posibles ventajas o desventajas en comparación con fingolimod en la indicación “tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes”.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala le solicita al interesado que la justifique, dado que encuentra que hay similitud con fingolimod, sin que exista evidencia de ventajas terapéuticas en eficacia y seguridad y con base en el Decreto 2085, artículo 4, literal b, la protección no aplicaría.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que las contraindicaciones serían las siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Estado de inmunodeficiencia.
- Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis
- Neoplasias malignas activas.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz

3.1.1.11. ZEPOSIA® OZANIMOD 0.46 MG CÁPSULA DURA

Expediente : 20196820
Radicado : 20201258800
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 0.50 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.46 mg de Ozanimod base

Indicaciones:

ZEPOSIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitenterecurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Contraindicaciones:

ZEPOSIA está contraindicado en pacientes que:

- En los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización, o insuficiencia cardíaca Clase III o IV.
- Presentan bloqueo auriculoventricular (AV) Mobitz tipo II de segundo o tercer grado, síndrome de seno enfermo o bloqueo sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento.
- Tienen apnea del sueño grave sin tratamiento.
- Están tomando un inhibidor de monoamino oxidasa (MAO)

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica al 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fue similar a la de los pacientes que recibieron interferón (IFN) beta-1a (35% versus 34% y 1% versus 0.8%, respectivamente). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3%. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, continúe monitoreando a los pacientes por infecciones durante este período.

Infección por virus herpes

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se reportó herpes zóster como reacción adversa en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.



Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT ($QTcF > 450$ mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anomalías de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. En el Estudio 1 y el Estudio 2, después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca de 1.2 lpm se produjo en la Hora 5 del Día 1, volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió IFN beta-1a. Después del Día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0.8% en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con 0.7% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 2 con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los siguientes pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:



- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;
- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA. Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se produjeron elevaciones de ALT en el rango de hasta 5 veces o más por encima del límite superior del rango normal (ULN, por sus siglas en inglés) en el 1.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 1.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. En el rango de 3 veces ULN o más, se produjeron elevaciones en el 5.5% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 3.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. La mediana del tiempo hasta una elevación de 3 veces el ULN fue de 6 meses. La mayoría (79%) de los pacientes continuaron el tratamiento con ZEPOSIA y los valores regresaron a menos de 3 veces el ULN en aproximadamente 2-4 semanas.

En los ensayos clínicos, se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Las personas con niveles de AST o ALT superiores a 1.5 veces el ULN fueron excluidas del Estudio 1 y el Estudio 2. Aunque no hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática cuando toman ZEPOSIA, se debe tener precaución cuando se utiliza ZEPOSIA en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal.

Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

En el Estudio 1 y el Estudio 2, los pacientes tratados con ZEPOSIA tuvieron un aumento promedio de aproximadamente 1 a 2 mm Hg en la presión sistólica respecto de los pacientes que recibieron IFN beta- 1a, y ningún efecto sobre la presión diastólica. El aumento de la presión sistólica se detectó por primera vez después de aproximadamente 3



meses de tratamiento y persistió durante todo el tratamiento. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 3.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 2.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Dos pacientes tratados con ZEPOSIA en el Estudio 1 y un paciente tratado con interferón (IFN) beta-1a en el Estudio 2 experimentaron una crisis hipertensiva que no estuvo claramente influenciada por una medicación concomitante. Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado absoluto durante 1 segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con ZEPOSIA luego de tan solo 3 meses de iniciado el tratamiento. En los análisis combinados del Estudio 1 y el Estudio 2, la disminución del FEV1 absoluto desde la condición basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue de 60 ml (IC del 95%: -100, -20) a los 12 meses. La diferencia media en el FEV1 porcentual predicho a los 12 meses entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue del 1.9% (IC del 95%: -2.9, -0.8). También se observaron reducciones dependientes de la dosis en la capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés) (valor absoluto y % predicho) en el Mes 3 en análisis combinados que compararon pacientes tratados con ZEPOSIA con pacientes que recibieron IFN beta-1a (60 ml, IC del 95% (-110, -10); 1.4%, IC del 95%: (-2.6, -0.2)), aunque no se observaron reducciones significativas en otros puntos temporales. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del FEV1 o FVC después de la interrupción del fármaco. Un paciente interrumpió el tratamiento con ZEPOSIA debido a disnea. Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con ZEPOSIA, si está clínicamente indicado.

Edema macular

Los moduladores de S1P, incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se observó edema macular en el 0.3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La



incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

Rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores a la última dosis de Zeposia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras partes de la Información para Prescribir:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

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

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con comparador activo, en los que 882 pacientes recibieron ZEPOSIA 0.92 mg

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que con el comparador. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a fueron infección de las vías respiratorias superiores, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, dolor de espalda e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con IFN beta-1aa (Estudio 1 y Estudio 2 combinados)

Reacciones adversas	Estudios 1 y 2	
	Zeposia 0.92 mg (n = 882) %	IFN beta-1a 30 mcg por vía intramuscular una vez por semana (n = 885) %
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	26	23
Elevación de enzimas hepáticas ^c	10	5
Hipotensión ortostática	4	3
Infección del tracto urinario	4	3
Dolor de espalda	4	3
Hipertensión ^d	4	2
Dolor abdominal superior	2	1

^a Los datos no son una base adecuada para comparar tasas entre ZEPOSIA y el control activo.

^b Incluye los siguientes términos: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio superior, rinorrea, traqueitis y laringitis.

^c Incluye los siguientes términos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, pruebas anormales de la función hepática y aumento de transaminasas.

^d Incluye hipertensión, hipertensión esencial e hipertensión ortostática.



Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, con ZEPOSIA en los ensayos controlados con agente activo de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Interacciones:

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.

Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatirámico.

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

ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en estos pacientes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Vacunas

Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Inhibidores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo).

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP (por ejemplo, ciclosporina, eltrombopag).

Inductores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva. Por lo tanto, la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.

Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos

Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe MAO-B in vitro, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRI), tricíclicos, tiramina]. Monitorear a los pacientes para detectar hipertensión con el uso concomitante.

Drogas opioides



Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y MAOI, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Fármacos serotoninérgicos

Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Medicamentos simpaticomiméticos

El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido una crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.

Tiramina

La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminas exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminas exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina). Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes.

En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Medicamentos actuales o anteriores
- Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.
 - Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular.

Vacunas

Analizar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VVZ) antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada en adultos

Dosis de mantenimiento

Después de la titulación inicial (véase Inicio del Tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8. Las cápsulas duras de ZEPOSIA deben tragarse enteras y pueden administrarse con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento

Inicie ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA después de la interrupción del tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión Septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20201258800
- Información para prescribir Versión Septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 2020125880



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de ozanimod para el “tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes”, el interesado allega estudios preclínicos y farmacocinéticos suficientes con resultados esperados con base en el mecanismo de acción, que justifican el paso a los estudios clínicos. Presenta como evidencia clínica los estudios RADIANCE-A comparado con placebo, RADIANCE-B y SUNBEAM comparados con interferón beta-1a y el estudio de seguimiento OLE/DAYBREAK. En el estudio RADIANCE-A no se logró demostrar diferencia estadísticamente significativa en la tasa anual de recaídas vs. placebo; en el estudio RADIANCE-B se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa anual de recaídas ajustada (0,172 para 1 mg de ozanimod, 0,218 para 0,5 mg y 0,276 del interferón beta-1a), así mismo, una reducción en el número medio de lesiones cerebrales hiperdensas, sin embargo, no se evidenció diferencia en la progresión de la discapacidad a los tres meses. En el estudio SUNBEAM, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa anual de recaídas ajustada (0,181 para ozanimod 1 mg, 0,241 mg para 1 mg y 0,350 para interferón beta-1a). En el estudio de seguimiento DAYBREAK en curso, no se han detectado problemas de seguridad adicionales.

Con base en lo anterior, la Sala solicita al interesado explicar la relevancia clínica de la ausencia de diferencias en la variable de discapacidad confirmada a los tres meses vs. interferón beta-1a, dado que, sí se encontró diferencia en la tasa anual de recaídas y en las imágenes diagnósticas. Asimismo, solicita presentar evidencia clínica adicional que evalúe las posibles ventajas o desventajas en comparación con fingolimod en la indicación “tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes”.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala le solicita al interesado que la justifique, dado que encuentra que hay similitud con fingolimod, sin que exista evidencia de ventajas terapéuticas en eficacia y seguridad y con base en el Decreto 2085, artículo 4, literal b, la protección no aplicaría.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que las contraindicaciones serían las siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Estado de inmunodeficiencia.
- Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis
- Neoplasias malignas activas.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.12. EVRYSDI

Expediente : 20197087
Radicado : 20211022968
Fecha : 11/02/2021
Interesado : F. Hoffmann - La Roche Ltd.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60 mg de Risdiplam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Evrysdi está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME).

Contraindicaciones:

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al risdiplam o a cualquiera de los expedientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Toxicidad embrionofetal: Se ha observado toxicidad embrionofetal en estudios en animales. Se debe informar de los riesgos a los pacientes con capacidad de procrear, que deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de Evrysdi en el caso de las mujeres y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Evrysdi en el caso de los varones.

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina: Debido a los efectos reversibles de Evrysdi sobre la fecundidad masculina, según las observaciones realizadas en estudios en animales, los pacientes varones no deben donar esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de Evrysdi.

Abuso y dependencia del fármaco: Evrysdi no tiene capacidad de causar abuso o dependencia.

Capacidad para conducir o utilizar maquinas: Evrysdi no influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Resumen del perfil de seguridad: El perfil de seguridad de Evrysdi se basa en tres ensayos clínicos: FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH.

El estudio FIREFISH es un estudio sin enmascaramiento, de dos partes, en el que se incluyó a 62 pacientes con AME de inicio infantil de 2,2-6,9 meses de edad. Cincuenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con Evrysdi durante mas de 12 meses (intervalo: 18 días-35 meses). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil que se presentan en la tabla 2 se basan en el análisis combinado de

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

pacientes de las partes 1 y 2 del estudio FIREFISH. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

El estudio SUNFISH es un estudio de dos partes realizado en pacientes con AME de inicio tardío de 2-25 años de edad. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pacientes con AME de inicio tardío se incluyen en la tabla 3 se basan en la parte 2 del estudio SUNFISH. (n = 180), la porción aleatorizada, con enmascaramiento doble, comparativa con placebo y con una duración del seguimiento de al menos 12 meses. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes tratados con Evrysdi que ocurrieron con una frecuencia 25% mayor o al menos con una frecuencia 2 veces mayor que en los pacientes del grupo comparativo con placebo y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con Ame de inicio infantil observadas en el estudio FIREFISH (partes 1 y 2)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Incidencia N = 62 n (%)	Número de eventos/ 100 años-paciente Exposición total en años-paciente: 87,9	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	10 (16,1)	13,7	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	17 (27,4)	23,9	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papulosa y foliculitis.

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio tardío observadas en la parte 2 del estudio FIREFISH

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Evrysdi N = 120 n (%)	Placebo N = 60 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	20 (16,7)	5 (8,3)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis alérgica, erupción eritematosa, foliculitis, erupción papulosa.

Las reacciones adversas de diarrea y erupción se produjeron sin que hubiera un momento o un patrón clínico identificables y se resolvieron a pesar del tratamiento en curso con Evrysdi en pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío. Estos eventos no son indicativos del efecto sobre tejidos epiteliales observado en estudios en animales.

Perfil de seguridad en pacientes que han recibido anteriormente tratamiento para la AME

El perfil de seguridad de Evrysdi en el tratamiento de pacientes del estudio JEWELFISH que no habían recibido anteriormente tratamiento concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AME que no habían recibido anteriormente tratamiento y fueron tratados con Evrysdi en los estudios FIREFISH (partes 1 y 2) y SUNFISH (partes 1 y 2). En el estudio JEWELFISH, se incluyó a 76 pacientes tratados anteriormente con nusinersén y 14 pacientes tratados anteriormente con onasemnogén abeparvovec



Interacciones:

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. El risdiplam no es un sustrato de la proteína de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1) humana.

- Efectos de otros medicamentos sobre Evrysdi:

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en dosis de 200 mg dos veces al día, junto con una dosis única de 6 mg de risdiplam por vía oral, no mostro un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del 11% del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC] y disminución del 9% de la concentración máxima [C_{máx}]). No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Evrysdi junto con un inhibidor de la CYP3A. No se prevé que se produzcan interacciones farmacológicas a través de la vía de la FMO1 y la FMO3Ya.

- Efectos de Evrysdi sobre otros medicamentos:

In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no indujeron a las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. In vitro, el risdiplam y M1 no inhibían (inhibición reversible o dependiente del tiempo) a ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), con la excepción de la CYP3A.

Evrysdi es un inhibidor débil de la CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de Evrysdi una vez al día durante 2 semanas aumento ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato marcador de la CYP3A (ABC: 11%; C_{máx}: 16%). No se considera que el grado de interacción sea de trascendencia clínica, por lo que no es necesario ajustar la dosis si se administran sustratos de la CYP3A. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera que la magnitud del efecto sea similar en los niños y en lactantes de incluso 2 meses de edad.

En estudios in vitro se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, el OATP1B3 ni los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3). Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores in vitro del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano y de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2 K. A concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con sustratos del OCT2. Según datos de estudios in vitro, Evrysdi puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2 K.

Vía de administración: Oral o enteral

Dosificación y Grupo etario:

La solución oral de Evrysdi debe reconstituirla a un profesional sanitario antes de su dispensación.

- Instrucciones generales:

El tratamiento de la AME debe iniciarse en cuanto sea posible después del diagnóstico. Evrysdi se toma por vía oral, una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, usando la jeringa para uso oral proporcionada.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis única diaria de Evrysdi recomendada para los pacientes con AME se determina en función de la edad y del peso corporal (v. tabla 1).

Tabla 1: Esquema posológico por edad y peso corporal

Edad y peso corporal	Dosis diaria recomendada
De 2 meses a <2 años	0,20 mg/kg
≥2 años (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥2 años (≥20 kg)	5 mg

Condición de venta: Venta con formula medica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 3, allegado mediante radicado No. 20211022968

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, el interesado debe incluir en riesgos potenciales, toxicidad embriofetal, efectos en el tejido epitelial; se debe incluir en información faltante, la seguridad a largo plazo.

En cuanto a la información para prescribir, inserto y Formato de presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis - SEMNNIMB (Código: ASS-RSA-FM081), debe ajustar la indicación así:

Indicación:

Risdiplam está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

- tipo 1
- tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. CABLIVI®

Expediente : 20176684
Radicado : 20201024947 / 20211002326
Fecha : 08/01/2021
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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) (%)	Placebo (N=110) (%)	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 conectivo</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 lactancia</i>			
Hemorragia vaginal	5 (5)	2 (2)	Común
Menorragia	4 (4)	1 (1)	Común
<i>Desordenes respiratorios, torácicos y del mediastino</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 Cabliwi®. 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 Cabliwi® 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.

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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014649 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- 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 por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.2.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que caplacizumab produce una recuperación más rápida en el conteo de plaquetas, una disminución de la estancia en UCI y reducción de la necesidad de plasmaféresis, efectos que pueden ser de relevancia clínica para algunos pacientes, sin embargo, aún no se ha establecido el beneficio en términos de mortalidad, complicaciones y recaídas, por tanto la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 12.5 mg de Caplacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cablivi® (Caplacizumab) está indicado como coadyuvante para el tratamiento de adultos que presentan 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.

Precauciones y advertencias:

Sangrado

Caplacizumab incrementa el riesgo de sangrado.

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 a 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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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
Desordenes gastrointestinales			
Sangrado gingival	17 (16)	3 (3)	Muy común
Hemorragia rectal	4 (4)	0 (0)	Común
Hematoma de la pared	3 (3)	1 (1)	Común
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración			
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
Desordenes músculo-esqueléticos y del tejido conectivo			
Mialgia	6 (6)	2 (2)	Común
Desordenes del Sistema nervioso			
Dolor de Cabeza	22 (21)	15 (14)	Muy común
Desordenes renales y urinarios			
Hematuria	4 (4)	3 (3)	Común
Desordenes del sistema reproductivo y la lactancia			
Hemorragia vaginal	5 (5)	2 (2)	Común
Menorragia	4 (4)	1 (1)	Común
Desordenes respiratorios, torácicos y del mediastino			
Epistaxis	31 (29)	6 (6)	Muy común
Disnea	10 (9)	5 (5)	Común
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo			
Urticaria *	15 (14)	7 (6)	Muy común

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



***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 debe ser iniciado y supervisado por clínicos con experiencia en el manejo de pacientes con microangiopatías trombóticas.

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 hasta por 28 días más dependiendo del curso clínico y la evaluación del especialista 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. No se tiene información disponible sobre el retratamiento con caplacizumab en episodios posteriores.

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.

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.

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

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N60. Se acepta como coadyuvante en el manejo de pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto CABLIVI (Caplacizumab).

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 Caplacizumab 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.

La información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la Información para prescribir y artes de empaque del producto.

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

**3.1.2.2 RECOMBINANTE HUMANO TROMBOPOYETINA (RHTPO) – TPIAO
PRODUCTO FARMACÉUTICO 7500 U/ML, SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN
EN AMPOLLA RECOMBINANTE HUMANO TROMBOPOYETINA (RHTPO)
– TPIAO
PRODUCTO FARMACÉUTICO 15000 U/ML, SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN
EN AMPOLLA**

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20166022
Radicado : 20191127931 / 20201098291 / 20201244814
Fecha : 18/12/2020
Interesado : Avalon Pharmaceutical S.A.

Composición:

Cada vial contiene 7500 U/ml de Recombinante Humano Trombopoyetina correspondiente a 25.0 microgramos en 1.0ml

Cada vial contiene 15000 U/ml de Recombinante Humano Trombopoyetina correspondiente a 50.0 microgramos en 1.0ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

El producto farmacéutico TPIAO es adecuado para trombocitopenia inducida por quimioterapia en pacientes con tumor sólido. La terapia con este producto farmacéutico es recomendada a pacientes con conteos de plaquetas inferiores a 50×10^9 , o, si el médico lo considera necesario para incrementar el conteo de plaquetas.

Rhtpo es usado como un ayudante terapéutico para la inmuno trombocitopenia (ITP) para pacientes con niveles de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$ quienes fallen en responder a los corticoesteroides (incluyendo los que no responden en tratamientos iniciales como también aquellos en tratamientos recurrentes) y no han recibido tratamiento de esplenectomía: rhtpo es únicamente recomendado para pacientes con trombocitopenia y riesgo clínico de hemorragia, sin intentar incrementar el conteo de plaquetas a un valor normal.

Contraindicaciones:

Este producto farmacéutico se encuentra contraindicado en:

- Pacientes con angiopatías cerebro vasculares severas.
- Pacientes con aglutinación sanguínea o una historia médica de trombosis sucedidas recientemente.

Pacientes con infecciones severas, puede ser utilizado una vez la infección haya sido controlada.

Precauciones y advertencias:

- Para una persona específica con idiosincrasia, el recuento de plaquetas puede aumentar en exceso cuando se administra el medicamento TPIAO, por lo que debe estar bajo supervisión médica directa en el hospital.
- El medicamento TPIAO es adecuado para trombocitopenia inducida por quimioterapia en pacientes con tumor sólido. La terapia con este producto farmacéutico es recomendada a pacientes con conteos de plaquetas inferiores a 50×10^9 , o, si el médico lo considera necesario para incrementar el conteo de plaquetas.
- En pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia, el medicamento TPIAO debe ser suministrado entre 6 y 24 horas después de la quimioterapia.
- Durante la terapia con el medicamento TPIAO, deben tomarse muestras de sangre de manera rutinaria, generalmente un día de por medio, para poder monitorear los cambios en el conteo de plaquetas periféricas. Si el conteo de plaquetas alcanza el nivel deseado, el medicamento TPIAO debe ser suspendido. Muestras de sangre rutinarias deben ser monitoreadas (incluyendo el conteo de plaquetas y el frotis de sangre periférico) antes, durante y después de la terapia con el medicamento TPIAO, deben realizarse hemogramas para establecer las líneas base de morfología anormal en RBC&WBC anterior a la terapia con el medicamento TPIAO. Muestras de sangre periódicas deben ser tomadas (incluyendo el conteo de plaquetas y el

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- frotis de sangre periférico) deben ser realizadas anterior a la terapia con el medicamento TPIAO y al menos dos semanas posteriores a su retiro.
- De agravarse la trombocitopenia posterior al retiro del medicamento, de acuerdo con reportes foráneos de preparaciones similares en la literatura, la trombocitopenia puede agravarse posterior al retiro del medicamento. El agravamiento de la trombocitopenia incrementará el riesgo de hemorragia en pacientes, especialmente cuando rhtpo es retirado durante el desarrollo de terapias antiplaquetarias y anticoagulantes. Generalmente, el agravamiento de la trombocitopenia muestra alivio dentro de los siguientes 14 días. Se sugiere que posterior al retiro del medicamento TPIAO, se tomen muestras de sangre periódicas (incluyendo el conteo de plaquetas) estas deben ser realizadas por lo menos una vez por semana, durante por lo menos dos semanas, y, considerando el agravamiento de la trombocitopenia, el programa terapéutico debe ser revisado de acuerdo con la guía de la terapia.
 - Complicación de la trombopoyesis/ tromboembolismo: el aumento excesivo del recuento de plaquetas puede conducir a complicaciones de la trombopoyesis/tromboembolismo.
 - Sobredosis o mal uso de rhtpo puede inducir el aumento del recuento de plaquetas al nivel de riesgo de trombopoyesis / tromboembolismo. Con el fin de minimizar el riesgo de trombopoyesis / tromboembolismo durante el tratamiento con rhtpo, no se pretende recuperar el recuento plaquetario a valor normal.
 - Para los pacientes que tienen hipergia o no pudieron mantener la respuesta plaquetaria, los factores inductores deben ser investigados, incluyendo anticuerpos neutralizantes o mielofibrosis. Si el recuento de plaquetas no puede elevarse al nivel suficiente para evitar una hemorragia grave, se debe retirar la rhtpo. De acuerdo con los resultados del estudio clínico de rhtpo en 74 pacientes (incluyendo pacientes con ITP o cáncer), 3 pacientes (4%, 3/74) tienen anticuerpo no-neutralizante de rhtpo con título de 1:5.
 - Tumor maligno y agravación del tumor maligno: el rhtpo puede estimular los receptores de TPO en la superficie de la célula hematopoyética, lo que podría aumentar el riesgo de ocurrencia de neoplasias malignas hematológicas. Excepto ITP con insuficiencia corticoesterode, rhtpo no se recomienda para el síndrome mielodisplásico (MDS) o trombocitopenia causada por otros factores.
 - Durante la terapia con rhtpo, se debe realizar el análisis de sangre de rutina periódica, generalmente una vez cada dos días, para monitorear los cambios del recuento de plaquetas periféricas. Si el recuento de plaquetas alcanza el nivel objetivo, se debe detener el rhtpo. Los análisis de sangre rutinarios deben ser monitoreados (incluyendo conteo de plaquetas y frotis de sangre periférica) antes, durante y después de la terapia con rhtpo. La clasificación de la sangre periférica debe ser probada para establecer las referencias de la anormalidad morfológica RBC&WBC antes de la terapia con rhtpo.

Se deben realizar análisis de sangre periódicos de rutina (incluyendo conteo de plaquetas y frotis de sangre periódica) antes de la terapia con rhtpo y en al menos dos semanas después de la retirada del medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas relacionadas con la administración de medicamentos TPIAO son raras. Fiebre y mareos ocasionales, la mayoría de ellos podían recuperarse automáticamente. El tratamiento sintomático se aplicó para pacientes individuales cuando tuvieron una reacción adversa evidente. No se han observado reacciones adversas graves en el estudio clínico Fase III. En los 229 sujetos, se produjeron 13 de reacciones adversas leves asociadas con TPIAO, incluyendo 4 casos de fiebre, 2 casos de resfriado, 1 caso de malestar general, 2 casos de adinamia, 1 casos de artralgia de rodilla, 1 caso de dolor de

cabeza, 2 casos de mareo. Los síntomas en su mayoría eran leves y no necesitan de tratamiento especial. Los resultados del examen en el laboratorio mostraron que el medicamento TPIAO no influyó en la recuperación de hemoglobina y leucocitos después de la quimioterapia, y no tuvo ninguna influencia significativa en la forma y agregación plaquetaria, la función de los factores de coagulación, función del hígado y función renal. 58 sujetos recibieron la detección de anticuerpos dinámicos en el período de administración. Títulos bajos (1:5) no-anticuerpo de neutralización del medicamento TPIAO fueron detectados en el suero de tres sujetos a los 21 días y 28 días después de la administración, esto no tuvo influencia en la función de medicamento TPIAO para aumentar el recuento de plaquetas.

Las reacciones adversas asociadas con el medicamento TPIAO (229 sujetos)

Reacción adversa	Casos
Fiebre	4 (1.7%)
Escalofrió	2 (0.87%)
Malestar general	1 (0.44%)
Hipodinamia	2 (0.87%)
Artralgia de rodilla	1 (0,44%)
Dolor de cabeza	1 (0.44%)
Mareo	2 (0.87%)

Las reacciones adversas asociadas con rhtpo en el estudio clínico de pacientes con ITP con insuficiencia corticoesteroide

Se diseñó un estudio de control aleatorio multicéntrico en el que 138 pacientes se inscribieron en el conjunto de análisis de seguridad (73 pacientes en el grupo de administración, 65 pacientes en el grupo de control), (este estudio se dividió en dos etapas: la primera etapa es de 14 días, el grupo de administración recibió rhtpo+Danazol y el grupo de control se le dio Danazol; en la segunda etapa, el plan de terapia del grupo de administración se mantuvo igual, los pacientes en el grupo de control cuyo recuento de plaquetas no era todavía más de 20 109/L deben recibir rhtpo). Durante el período de estudio, el incidente de reacciones adversas en el grupo de administración y grupo de control fue de 34.25% y 26.15% respectivamente.

122 pacientes recibieron terapia rhtpo en estas dos etapas (73 pacientes en el grupo de administración, 49 pacientes en el grupo de control), en el que, 4 pacientes dejaron el estudio, 2 casos en el grupo de control (1 caso de disfunción hepática y 1 caso de hemorragia oral); 2 en el grupo de administración (1 caso de hemorragias intracraneales de grado II después de 9 días-administración, 1 caso de hemorragias intracraneales de grado IV después de 1 día-administración), y 1 paciente murió de hemorragia cerebral, que no estaba relacionado con la administración de rhtpo de acuerdo a los investigadores. En 122 pacientes que recibieron la administración de rhtpo, el incidente de reacción adversa relacionada con rhtpo en el grupo de administración y el grupo de control fue de 15.07% (12 sujetos, 14 casos) y 4.08% (2 sujetos, 2 casos), respectivamente.

En el grupo de administración, la reacción adversa fue de 2 casos de somnolencia leve, 2 casos de mareos leves, 1 caso de defectos graves del campo visual paroxístico, 2 casos de fatiga leve, 1 caso de diarrea leve, 2 casos de hipertensión y 2 casos de dolor leve en el sitio de la inyección; en el grupo de control, 1 caso de urticaria moderada y 1 caso de dolor

leve en las extremidades inferiores. La rhtpo no tuvo una influencia obvia en la hemoglobina, leucocitos y la función de los factores de la coagulación

Las reacciones adversas relacionadas con rhtpo en el estudio clínico de ITP con insuficiencia corticoesteroide (casos/%).

	Grupo de Control (n=49)	Grupo de administración (n=73)
		1 (1.37%)
Reacción adversa	1(2.04%)	2 (2.74%)
Eczema		
Urticaria		
Somnolencia		
Vértigo		
Defectos del campo visual		
Diarrea		
Hipertensión		
Reacción anafilactoide		
Fatiga		
Dolor en miembros inferiores		
Dolor en el sitio de inyección		

Interacciones:
No hay suficientes datos clínicos para respaldar la interacción del medicamento TPIAO con otros medicamentos.

Vía de administración: Administración parenteral

Dosificación y Grupo etario:
1.0µg/kg, q.d., s.c.

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución Núm. 2020042147 de 02 de diciembre de 2020 y se apruebe la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que esta no desvirtúa el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3 que dio lugar a la negación de la evaluación farmacológica de Trombopoyetina recombinante humana en la indicación solicitada,



debido a la falta de correlación del incremento del número de plaquetas con la respuesta clínica, toda vez que los argumentos explican solo en términos hipotéticos los posibles beneficios del incremento numérico de las plaquetas y otros marcadores celulares, sin evidencia clínica de este beneficio.

Por lo anterior, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3.

3.1.2.3. ADAKVEO® 10MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN DE INFUSIÓN

Expediente : 20190627
Radicado : 20201189820 / 20211026222
Fecha : 16/10/2020
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Crizanlizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución de infusión

Indicaciones:

Adakveo está indicado para reducir la frecuencia de crisis vasooclusivas (CV) en pacientes adultos y pediátricos mayores.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos, se observaron reacciones relacionadas con la infusión (que se definen como aquellas que suceden en un plazo de 24 horas) en dos (1,8%) pacientes tratados con 5 mg/kg de Adakveo. Debe vigilarse la presencia de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes.

Interferencia en las pruebas analíticas: recuentos automáticos de plaquetas

Se ha observado interferencia en los recuentos automáticos de plaquetas (agregación plaquetaria) en los pacientes tratados con Adakveo en los estudios clínicos, en especial cuando se utilizaron tubos con EDTA (ácido etilendiaminotetracético). Esto puede generar un recuento de plaquetas no evaluable, o bien un recuento reducido falso. No hay indicios de que Adakveo reduzca las plaquetas circulantes ni que tenga un efecto agregante in vivo.

A fin de reducir la posible interferencia en las pruebas analíticas, se recomienda realizar la prueba lo antes posible (en un plazo de cuatro horas luego de haber obtenido la muestra de sangre) o utilizar tubos con citrato. Cuando sea necesario, puede estimarse la cifra de plaquetas a partir de un frotis de sangre periférica.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se ha evaluado la seguridad de Adakveo en 175 pacientes con drepanocitosis (de cualquier

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

genotipo, incluso HbSS, HbSC, Hbβ0-talasemia y Hbβ+-talasemia) en dos estudios: el estudio pivotal SUSTAIN, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y de 52 semanas de duración (N = 66 con la dosis de 5 mg/kg y N = 64 con la dosis de 2,5 mg/kg); y un estudio de farmacocinética/farmacodinámica y seguridad, sin enmascaramiento y con un solo grupo (N = 45 con la dosis de 5 mg/kg). Entre los 111 pacientes expuestos a la dosis recomendada (5 mg/kg), la mediana (mín.-máx.) de la duración de la exposición fue de 46 semanas (4-58 semanas). De esos 111 pacientes, 75 (68%) recibieron el tratamiento combinado con HC (HU). La biterapia con Adakveo y HC (HU) no produjo ninguna diferencia significativa en el perfil toxicológico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥10% de los pacientes) fueron dolor de espalda, náuseas, pirexia y artralgia en el grupo de 5 mg/kg de Adakveo. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grado 1 o 2). Se observaron eventos severos de pirexia y artralgia (un caso cada uno [0,9%], ambos de grado 3).

No se notificó ninguna suspensión del tratamiento debida a reacciones adversas con la dosis de 5 mg/kg de Adakveo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se presentan 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. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan 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 (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a <1/10); infrecuente (de ≥1/1000 a <1/100); rara (de ≥1/10 000 a <1/1000); muy rara (<1/10 000).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos

Reacciones adversas	SUSTAIN Adakveo 5 mg/kg N = 66 n (%)	SUSTAIN Placebo N = 62 n (%)	Conjunto de datos de seguridad Adakveo 5 mg/kg N = 111 n (%)	Categoría de frecuencia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Dolor orofaríngeo	4 (6,1)	1 (1,6)	4 (3,6)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	12 (18,2)	7 (11,3)	18 (16,2)	Muy frecuente
Dolor abdominal"	8 (12,1)	3 (4,8)	10 (9,0)	Frecuente
Diarrea	7 (10,6)	2 (3,2)	9 (8,1)	Frecuente
Vómitos	5 (7,6)	3 (4,8)	6 (5,4)	Frecuente

Reacciones adversas	SUSTAIN Adakveo 5 mg/kg N = 66 n (%)	SUSTAIN Placebo N = 62 n (%)	Conjunto de datos de seguridad Adakveo 5 mg/kg N = 111 n (%)	Categoría de frecuencia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito**	5 (7,6)	3 (4,8)	8 (7,2)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	10 (15,2)	7 (11,3)	17 (15,3)	Muy frecuente
Artralgia	12 (18,2)	5 (8,1)	16 (14,4)	Muy frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	5 (7,6)	0 (0,0)	5 (4,5)	Frecuente
Mialgia	5 (7,6)	0 (0,0)	5 (4,5)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia (fiebre)	7 (10,6)	4 (6,5)	16 (14,4)	Muy frecuente
Reacciones en la zona de infusión**	1 (1,5)	1 (1,6)	3 (2,7)	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Reacciones relacionadas con la infusión	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	Frecuente

* Frecuencia obtenida a partir del conjunto de datos de seguridad (SUSTAIN + A2202) con la dosis de 5 mg/kg.

** Los grupos a continuación (en negrita) engloban los siguientes términos preferentes del MedDRA.

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen, molestias abdominales y dolor a la palpación del abdomen.

Prurito: prurito y prurito vulvovaginal.

Reacciones en la zona de infusión: extravasación en la zona de infusión, dolor en la zona de infusión e inflamación en la zona de infusión.

Descripción de reacciones adversas de interés

Inmunogenia

En los estudios clínicos, se detectaron transitoriamente anticuerpos contra el crizanlizumab generados por el tratamiento en uno de los 111 pacientes (0,9%) que recibieron la dosis de 5 mg/kg de Adakveo.

No hubo indicios de alteración de la farmacocinética ni el perfil toxicológico con la aparición de anticuerpos contra el crizanlizumab.

Interacciones:

No se han investigado las interacciones entre el crizanlizumab y otros medicamentos en estudios especializados.

Los anticuerpos monoclonales no son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por lo tanto, no se prevé que los medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores del CYP450 afecten la farmacocinética del crizanlizumab. En los estudios clínicos, la HC (HU) no afectó la farmacocinética del crizanlizumab en los pacientes.

Tampoco se prevé que haya ningún efecto en la exposición a los medicamentos coadministrados, teniendo en cuenta las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población destinataria general



Pacientes mayores de 16 años

La dosis recomendada de Adakveo es de 5 mg/kg administrados en un período de 30 minutos mediante infusión intravenosa (i.v.) en las semanas 0 y 2 y, en lo sucesivo, cada cuatro semanas.

Adakveo puede administrarse solo o con hidroxycarbamida (hidroxiurea) (HC o HU).

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 pediátricos menores de 16 años

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Adakveo en pacientes pediátricos menores de 16 años. No se recomienda el uso de Adakveo en este grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

La administración de Adakveo debe llevarla a cabo un profesional sanitario. Antes de la administración, es necesario diluir Adakveo con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%; la dosis se calcula en función del peso corporal. La solución diluida de Adakveo debe administrarse con un filtro en línea estéril, apirógeno y de 0,2 µm mediante infusión i.v. durante un período de 30 minutos. No debe administrarse mediante inyección i.v. ni en bolo. Si se olvida una dosis, Adakveo debe administrarse cuanto antes.

- Si Adakveo se administra en un plazo de dos semanas luego de la dosis olvidada, debe continuarse la administración conforme al esquema posológico original del paciente.
- Si Adakveo se administra una vez pasadas las dos semanas luego de la dosis olvidada, debe continuarse la administración cada cuatro semanas.

Para obtener información sobre la preparación, véase el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Ref. No. N/A de fecha de distribución del 15 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201189820
- Declaración sucinta Ref. No.: N/A de fecha de distribución del 07 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201189820

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Explicar el estudio pivotal fase 2 (SelG1-00005) en los siguientes puntos:
 - ¿Cuál es la importancia clínica de la magnitud del efecto alcanzado teniendo en cuenta las pequeñas diferencias contra placebo en las tasas anuales de crisis de dolor (vasooclusivas) causadas por anemia de células falciformes?
 - ¿Por qué no se encontraron diferencias frente a placebo en la tasa anual de días de hospitalización con ninguna de las dosis?
 - Indicar cómo se puede interpretar el resultado de ausencia de diferencia entre la tasa de días de hospitalización con el efecto aparentemente favorable de la reducción de crisis dolorosas.
 - De acuerdo con el análisis de subgrupo por genotipo ¿cómo se explica la ausencia de diferencias estadísticamente significativas de la mediana de la tasa anual de crisis dolorosa causada por células falciformes (CDCF), tanto en los genotipos HbSS y genotipos distintos a HbSS?
 - ¿Por qué no se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida en ningún momento durante las 58 semanas de seguimiento, como tampoco las encontraron en las evaluaciones de dolor?
- Allegar resultados con mayor tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes que permitan reducir la incertidumbre en cuanto a la relevancia clínica del efecto encontrado. Asimismo, debe presentar evidencia clínica del balance beneficio riesgo del crizanlizumab con respecto a los tratamientos actualmente disponibles para el manejo de las crisis vasooclusivas (CV) en pacientes adultos y pediátricos mayores con enfermedad de células falciformes.
- Allegar estudios adicionales con comparador activo, ya que existen productos comercializados en el país utilizados en esta misma indicación.

Adicionalmente, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.2.4. ANTIVENENO LONOMICO POLIVALENTE

Expediente : 20195639
Radicado : 20201256122
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición:

Cada 10 mL de antiveneno, neutralizan como mínimo: 3,5 mg de veneno de orugas del género *Lonomia casanarensis* y *Lonomia orientoandensis*, conocidas comúnmente como churruscos, orugas venenosas, gusano, copo, quemador, pringador o hipa.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El antiveneno lonómico polivalente está indicado para el tratamiento del envenenamiento causado por contacto con orugas (Lepidópteros) del género *Lonomia*, conocidas comúnmente como churruscos, orugas venenosas, gusano, copo, quemador, pringador a hipa.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antilonómico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El antiveneno lonómico debe ser aplicado en infusión intravenosa.
- Debe administrarse solamente cuando el accidente fue ocasionado por orugas del género *Lonomia*,
- No está indicado en accidentes ocasionados por otros animales ponzoñosos.
- Verificar que el contenido del vial sea translúcido y libre de material extraño.
- Conservar a temperaturas entre 2 y 8 °C,
- Manténgase fuera del alcance de los niños,

Reacciones adversas:

Dado que el Antiveneno Lonómico Polivalente del INS, es de origen heterólogo (equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas tipo A:

a. Reacciones tempranas

Las reacciones tempranas pueden ser desde leves (rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío), moderadas (edema angioneurótico), hasta muy graves, incluyendo tos, disnea, broncoespasmo, estridor e hipotensión o choque, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica estricta.

Las reacciones son de frecuencia e intensidad variable y pueden ocurrir durante la infusión del antiveneno o las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como reacción anafiláctica o anafilactoide; pueden ser graves y requerir tratamiento médico de urgencia (adrenalina, corticosteroides, antihistamínicos, reanimación cardiopulmonar) y vigilancia médica estricta durante su administración; luego, cada hora por 6 horas, y finalmente, cada 6 horas hasta ajustar 24 h.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente, o los familiares, sobre antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico, antiescorpiónico), si la respuesta es afirmativa, se debe considerar la pre-medicación con antihistamínicos y corticosteroides la vigilancia estricta es mandatoria, así como también disponer de los medicamentos mencionados y de equipo de reanimación cardiopulmonar.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren entre 3 y 25 días posteriores a la administración del antiveneno. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgias, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromiso renal. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y se sugiere que sea tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticosteroides.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del antiveneno lonómico polivalente; sin embargo, los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Tratamiento sintomático

El manejo del paciente se centra en tratamiento de soporte de acuerdo a las manifestaciones que presente el paciente. Entre las medidas generales para cualquier tipo de accidente lonómico, se encuentra:

- 1)Lavado del área afectada con agua fría.
- 2)Infiltración local con anestésico tipo lidocaína sin epinefrina.
- 3)Uso de compresas frías locales.
- 4)Elevación del miembro afectado.
- 5)Aplicación de Corticosteroides tópicos (hidrocortisona - dexametasona).
- 6)Uso de Antihistamínicos orales (difenhidramina- hidroxicina)

Tratamiento específico

El médico tratante debe determinar la severidad del envenenamiento, con base en los signos y síntomas que manifieste el paciente, con el fin de establecer la dosis de antiveneno a administrar:

CLASIFICACIÓN DEL ACCIDENTE LONÓMICO EN CUANTO A GRAVEDAD Y SEROTERAPIA RECOMENDADA		
ESTADO DEL ACCIDENTE	ASPECTOS CLÍNICOS	SEROTERAPIA
Leve	Pacientes con manifestación local y sin alteración de la coagulación o sangrado hasta 72 horas después del accidente, confirmado con la identificación del agente.	Unicamente tratamiento sintomático.
Moderado	Paciente con manifestación local y sistémica: alteración de los tiempos de la coagulación, evidentes como: hemorragias en piel y/o mucosas (gingivorragia, equimosis, hematoma, hematuria), sin alteraciones hemodinámicas (hipotensión, taquicardia o choque) con o sin identificación del agente.	Cinco (5) ampollas de Antiveneno Lonómico Polivalente (Suero Antilonómico).
Grave	Pacientes con alteración de los tiempos de la coagulación, hematomas de aparición espontánea, hemorragias en vísceras (epistaxis, hematemesis, enterorragia, hematuria, ginecorragia, hemorragia pulmonar o intracraneana), con alteraciones hemodinámicas y/o falla multiorgánica, con o sin identificación del agente.	Diez (10) ampollas de Antiveneno Lonómico Polivalente (Suero Antilonómico).

Adaptación INS de: (1); (2)

La dosis a utilizar será la misma para niños y adultos. El objetivo del tratamiento es neutralizar la mayor cantidad posible de veneno circulante, independiente del peso del paciente. La solución a administrar debe prepararse diluyendo el contenido completo de cinco viales, en un bolo de solución salina (adultos 250mL y para niños 100mL) haciendo la aplicación por infusión intravenosa. El suero diluido debe ser administrado en goteo a 10 gotas por minuto; si en 15 minutos no hay reacciones adversas, se completa la dosis establecida en goteo rápido (5 viales en 1 hora; 10 viales en 1 hora y 30 minutos), con



estricta vigilancia médica y de enfermería. Observar la posible sobrecarga de volumen en los niños y en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

El resultado del tratamiento con la administración de las dosis recomendadas del suero antilonómico es más eficiente cuanto más precozmente se administre.

El éxito del tratamiento depende de la atención médica oportuna y adecuada que reciba el paciente, acorde a la cantidad de orugas con las que estuvo en contacto y su estado de salud al momento del accidente.

Condición de venta:

Venta libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201256122

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que para el antiveneno lonómico polivalente en la indicación “tratamiento del envenenamiento causado por contacto con orugas (Lepidópteros) del género *Lonomia*, conocidas comúnmente como churruscos, orugas venenosas, gusano, copo, quemador, pringador a hipa”, el interesado manifiesta seguir la guía de la OMS “Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins”, sin embargo, como soporte allega un estudio in vitro sobre capacidad neutralizante de incoagulabilidad 50 (ICA₅₀) comparativa con el suero antilonómico del antídoto del Instituto Butantán de Brasil. La Sala considera que la información presentada no se ajusta a lo orientado en la mencionada guía, por tanto, requiere al interesado:

- Explicar las razones por las cuales no se presentaron estudios preclínicos (in-vivo) y evidencia clínica, tal como lo especifica la misma guía.
- Explicar por qué no se tuvieron en cuenta estudios para evaluar la neutralización de la actividad hemolítica, teniendo en consideración que dentro de las complicaciones graves se encuentra el shock hipovolémico, insuficiencia renal aguda, entre otros

3.1.2.5. EMGALITY® GALCANEZUMAB 100 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20196576
Radicado : 20201258495
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición:

Cada mL contiene 100 mg de Galcanezumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Emgality está indicado para el tratamiento preventivo de ataques durante un periodo de brote en adultos con cefalea episódica en racimos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Formula Cualitativa-Cuantitativa

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad, como disnea, urticaria y exantema, se han presentado con EMGALITY en estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización. También se han reportado casos de anafilaxis y angioedema en el entorno posterior a la comercialización. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda la administración de EMGALITY e inicie el tratamiento apropiado. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse días después de la administración y pueden ser prolongadas.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas de importancia clínica se describen en otra parte de la ficha técnica: Reacciones de hipersensibilidad.

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Migraña

Se ha evaluado la seguridad de EMGALITY en 2.586 pacientes que sufrían de migraña, a quienes se les administró al menos una dosis de EMGALITY, lo que representa una exposición de 1.487 años-paciente. Entre ellos, 1.920 pacientes recibieron EMGALITY una vez al mes durante al menos 6 meses y se le administró a 526 pacientes durante 12 meses.

En estudios clínicos controlados con placebo (estudios 1, 2 y 3), 705 pacientes recibieron al menos una dosis de EMGALITY 120 mg una vez al mes, y 1.451 pacientes recibieron un placebo, durante 3 o 6 meses de tratamiento con doble enmascaramiento. Entre los pacientes tratados con EMGALITY, aproximadamente el 85 % eran mujeres, el 77% eran de raza blanca y la edad media era de 41 años al entrar en el estudio.

La reacción adversa más frecuente fueron las reacciones en el lugar de la inyección. En los estudios 1, 2 y 3, el 1.8 % de los pacientes interrumpió el tratamiento con doble enmascaramiento debido a eventos adversos. En la tabla 2 se resumen las reacciones adversas que se produjeron hasta 6 meses después del tratamiento en los estudios sobre la migraña.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1: Reacciones adversas que se presentaron en adultos con migraña con una incidencia de al menos 2 % con EMGALITY y al menos un 2 % mayor que la del placebo (6 meses de tratamiento en los estudios 1, 2 y 3

Reacción adversa	EMGALITY 120 mg Mensual (N=705) %	Placebo Mensual (N=1 451) %
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	18	13

^a Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen múltiples términos relacionados con los efectos adversos, como dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y prurito en el lugar de la inyección.

Cefalea episodica en racimos

EMGALITY se estudió durante 2 meses en un estudio controlado con placebo en pacientes con cefalea episódica en racimos (estudio 4). Se estudiaron 106 pacientes (49 con EMGALITY y 57 con un placebo).

Entre los pacientes a quienes se les administró EMGALITY, aproximadamente el 84% eran varones, el 88% eran de raza blanca y la edad media era de 47 años al entrar en el estudio, Dos pacientes a quienes se les administró EMGALITY suspendieron de forma definitiva el tratamiento con doble enmascaramiento debido a eventos adversos.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con cefalea episódica en racimos tratados con EMGALITY 300 mg mensualmente coincide con el perfil de seguridad en pacientes con migraña con una frecuencia de reacciones en el lugar de inyección del 16%.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en <2% fueron estreñimiento, prurito induracion en el lugar de la inyeccion, vertigo y urticaria.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de resultados positivos de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por diversos factores, como el método del ensayo, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad de base.

Por estas razones, la comparación entre la incidencia de los anticuerpos contra EMGALITY en los estudios descritos a continuación y la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

La inmunogenicidad de EMGALITY se ha evaluado utilizando inmunoensayos in vitro para la detección de anticuerpos anti-galcanezumab-gnlm de ligando. En el caso de los pacientes que dieron positivo en el inmunoensayo de detección en suero, se realizó un inmunoensayo de ligando in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.



En estudios con control y EMGALITY de 6 meses (estudio 1, estudio 2 y estudio 3), la incidencia del desarrollo de anticuerpos anti-galcanezumab-gnlm fue del 4.8 % (33/688) en pacientes que recibían EMGALITY una vez al mes (32 de 33 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro). Con 12 meses de tratamiento en un estudio abierto, el 12.5% (16/128) de los pacientes a quienes se les administró EMGALITY desarrollaron anticuerpos anti-galcanezumab-gnlm, la mayoría de los cuales dio positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes.

Aunque no se encontró que el desarrollo de anticuerpos anti-galcanezumab-gnlm afectara la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de EMGALITY en estos pacientes, los datos disponibles son muy escasos para llegar a conclusiones definitivas.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de EMGALITY después de su aprobación. Debido a que la población que notificó estas reacciones de manera voluntaria no tenía un tamaño definido, no siempre es posible estimar con certeza la frecuencia o establecer una relación causal con la administración de EMGALITY.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de EMGALITY es de 300 mg (tres inyecciones subcutáneas consecutivas de 100 mg cada una) al comienzo del periodo de brote y luego, mensualmente hasta el final del periodo de brote.

Instrucciones importantes de administración

EMGALITY es para uso subcutáneo únicamente.

EMGALITY se ha desarrollado para que el paciente se autoadministre el medicamento. Antes de usarlo, se debe brindar una capacitación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre como preparar y administrar EMGALITY con la jeringa precargada de dosis única incluida la técnica aséptica:

- Proteger EMGALITY de la luz del sol directa
- Antes de la administración subcutánea, dejar EMGALITY a temperatura ambiente durante 30 minutos. No se debe calentar el producto utilizando una fuente térmica, como agua caliente o un microondas.
- No se debe agitar el producto.
- Inspeccionar visualmente EMGALITY para detectar partículas y cambios de color antes de administrarlo, siempre que la solución y el envase lo permitan, No utilizar EMGALITY si presenta turbidez o si hay partículas visibles.
- Administrar EMGALITY por vía subcutánea en el abdomen, el muslo, la parte posterior del brazo o en los glúteos. No inyectar en áreas donde la piel esté sensible, con contusiones, enrojecida o rígida.
- La jeringa precargada es de dosis única y administra todo el contenido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CDS29APR19 proposed TC v 2.0 (08-Oct-20) allegado mediante radicado No. 20201258495
- Información para prescribir versión CDS29APR19 proposed TC v 2.0 (08-Oct-20) allegado mediante radicado No. 20201258495
- Instructivo de uso versión CS User Manual Proposed TC v 2.0 (08Oct20) allegado mediante radicado No. 20201258495

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para galcanezumab en la indicación “tratamiento preventivo de ataques durante un periodo de brote en adultos con cefalea episódica en racimos”, el interesado debe allegar estudios clínicos con más tiempo de seguimiento (mayor a 8 semanas) preferentemente con comparador activo para hacer un balance más adecuado de la seguridad y eficacia en la indicación propuesta. Se le aclara al interesado que en Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.7, fue declarada la protección de datos para la nueva entidad química, por lo cual no procede pronunciarse nuevamente al respecto.

Así mismo, 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.

3.1.2.6. LIBTAYO 50mg/mL

Expediente : 20158475
Radicado : 20191025726 / 20191075931 / 20191130743 / 20191136720 / 20201209682
Fecha : 10/11/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial de 7mL contiene 50mg/mL de Cemiplimab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Libtayo es un anticuerpo bloqueante del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC) metastásico o en estadio localmente avanzado que no son candidatos para la cirugía curativa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Evalúe a los pacientes respecto a los cuales existan sospechas de neumonitis con estudios radiográficos y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día (grado 2) o de 2 a 4 mg/kg al día (grado 3 o mayor o grado 2 moderado recurrente) de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para una neumonitis moderada (grado 2). Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de reducir gradualmente la dosis de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para neumonitis grave (grado 3), con riesgo de mortalidad (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 13 (2,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con neumonitis de grado 5, y 4 (0,7 %) pacientes con neumonitis de grado 3. La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 7 (1,3 %) de 534 pacientes. Entre los 13 pacientes con neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 7 días a 7,4 meses) y la duración media de la neumonitis fue de 25 días (intervalo: de 5 días a 4,9 meses). Once pacientes (2,1 %) recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 7 días (intervalo: de 1 día a 4,7 meses). 9 (69,2 %) de los 13 pacientes se habían aliviado de la neumonitis al momento del corte de datos.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de diarrea o colitis y maneje con modificaciones al tratamiento, agentes antidiarreicos y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides en el caso de diarrea o colitis de grado 2 o superior. Suspenda Libtayo para diarrea o colitis moderada o grave (grado 2 o 3) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la diarrea o la colitis mejora o se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Suspenda de manera permanente Libtayo en el caso de diarrea o colitis con riesgo de mortalidad (grado 4) o grave recurrente (grado 3).

La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 5 (0,9 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 5 pacientes con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue 3,8 meses (intervalo: de 15 días a 4,5 meses) y la duración media de la diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario fue de 23 días (intervalo: de 4 días a 3,0 meses). Tres pacientes (0,6 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 28 días (intervalo: de 12 días a 2,0 meses). 3 (60 %) de los 5 pacientes se habían aliviado de la diarrea o la colitis relacionada con el sistema inmunitario al momento del corte de los datos.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar



resultados anormales en pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo, y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticoesteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para hepatitis de grado 2 (AST o ALT > 3 y $\leq 5 \times$ ULN o bilirrubina total $> 1,5$ y $\leq 3 \times$ ULN) o superior. Suspenda Libtayo para una hepatitis moderada (grado 2) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez finalizada la reducción gradual de la dosis de corticosteroides. Interrumpa de manera permanente para hepatitis relacionada con el sistema inmunitario grave (grado 3 con AST o ALT $> 5 \times$ ULN o bilirrubina total $> 3 \times$ ULN) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 11 (2,1 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 5, 1 (0,2 %) paciente de grado 4, y 9 (1,7 %) pacientes de grado 3. La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en un 0,9 % (5/534) de los pacientes. Entre los 11 pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,0 mes (intervalo: de 7 días a 4,2 meses) y la duración media de la hepatitis fue de 15 días (intervalo: de 8 días a 2,7 meses). Diez (1,9 %) pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 10,5 días (intervalo: de 2 días a 1,9 meses). 8 (72,7 %) de los 11 pacientes se habían aliviado de la hepatitis al momento del corte de los datos.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo.

Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

Se han observado trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Pueden aparecer trastornos tiroideos en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento, y según se indique con base en la evaluación clínica. Maneje a los pacientes con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado), así como con modificaciones al tratamiento. Inicie la gestión médica para el control del hipertiroidismo. Suspenda Libtayo para trastornos tiroideos graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo cuando los trastornos tiroideos regresen al grado 0 a 1 o cuando de otro modo sean estables clínicamente.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo ocurrió en 32 (6,0 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipotiroidismo. Entre los 32 pacientes con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,0 meses (intervalo: de 15 días a 13,7 meses) y la duración media fue de 5,2 meses (intervalo: de 1 día a 13,4 meses). El hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario se resolvió en 3 (9,4 %) de los 32 pacientes.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo ocurrió en 8 (1,5 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipertiroidismo de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipertiroidismo. Entre los 8 pacientes con hipertiroidismo, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,6 meses (intervalo: de 28 días a 5,7 meses) y la duración



media fue de 1,4 meses (intervalo: de 8 días a 4,7 meses). El hipertiroidismo se resolvió en 3 (37,5 %) de los 8 pacientes.

Hipofisitis

Se ha observado hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticoesteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides, así como terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 1 (0,2 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo. El evento se clasificó como hipofisitis de grado 3.

Insuficiencia suprarrenal

Se ha observado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticoesteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides y terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La insuficiencia suprarrenal ocurrió en 2 (0,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con insuficiencia suprarrenal de grado 3. La insuficiencia suprarrenal no condujo a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 2 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 10,9 meses (intervalo: de 10,4 meses a 11,5 meses) y la duración media fue de 3,4 meses (intervalo: de 1,8 meses a 5,1 meses). Uno de los 2 pacientes se trató con corticosteroides sistémicos. El paciente recibió una dosis alta de corticosteroides durante 1 día.

Diabetes mellitus tipo 1

Se ha observado diabetes mellitus tipo 1 relacionada con el sistema inmunitario, incluida la cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia, así como signos y síntomas de diabetes, y maneje con antihiperoglucémicos orales o insulina, así como con modificaciones al tratamiento. Suspenda Libtayo y administre antihiperoglucémicos o insulina en pacientes con hiperglucemia grave o con riesgo de mortalidad (grado ≥ 3). Reanude Libtayo cuando se logre un control metabólico con el reemplazo con insulina o antihiperoglucémicos.

Ocurrió una nueva aparición de diabetes mellitus tipo 1 en 4 (0,7 %) de 534 pacientes, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con hiperglucemia de grado 4 y 2 (0,4 %) pacientes con hiperglucemia de grado 3. La diabetes mellitus tipo 1 derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 1 paciente.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluida la erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (algunos casos con resultados mortales).

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas sobre sospechas de reacciones cutáneas graves y excluya otras causas. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana, graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Suspenda Libtayo para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana o graves (grado 3). Reanude si la reacción adversa cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Para los síntomas o signos de SJS o TEN, interrumpa Libtayo y remita al paciente a una atención especializada para su evaluación y tratamiento. Suspenda de manera permanente Libtayo para reacciones adversas cutáneas con riesgo de mortalidad (grado 4) o si se confirma el SJS o TEN.

Han ocurrido casos de SJS/TEN/estomatitis, incluso TEN mortales, después de 1 dosis de Libtayo en pacientes con exposición previa a idelalisib, que participaban en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH), y que recientemente se expusieron a antibióticos que contienen sulfas. Maneje a los pacientes inmediatamente con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides tal como se ha descrito anteriormente.

Ocurrieron reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario en 9 (1,7 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 6 (1,1 %) pacientes con grado 3. Las reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario no condujeron a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 9 pacientes con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,1 mes (intervalo: de 2 días a 3,7 meses) y la duración media fue de 2,3 meses (intervalo: de 29 días a 9,2 meses). Ocho pacientes (1,5 %) con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 13,5 días (intervalo: de 7 días a 2,5 meses). 6 (66,7 %) de 9 pacientes se habían aliviado al momento del corte de los datos.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, se ha observado en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función renal. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para el grado 2. Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para nefritis grave (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 3 (0,6 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La nefritis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 3 pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 29 días a 4,1 meses) y la duración media de nefritis fue de 18 días (intervalo: de 9 días a 29 días). Dos (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 1,5 meses (intervalo: de 16 días a 2,6 meses). Los 3 pacientes se habían aliviado de nefritis al momento del corte de los datos.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mortales y graves con Libtayo. Estas reacciones relacionadas con el sistema inmunitario pueden incluir cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones relacionadas con el sistema inmunitario inicialmente se manifiesta durante el tratamiento con Libtayo; sin embargo, las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario pueden ocurrir después de la interrupción de Libtayo.

En relación con sospechas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, evalúe para confirmar una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario y para eliminar otras causas. Administre con modificaciones al tratamiento, con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado clínicamente) y con corticosteroides. Dependiendo de la gravedad de la reacción adversa, suspenda o interrumpa permanentemente Libtayo, administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, y, si corresponde, inicie la terapia de reemplazo hormonal. Cuando mejore a grado 1 o menos, comience a disminuir gradualmente los corticosteroides. Reanude el tratamiento con Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente Libtayo para reacciones adversas con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario graves recurrentes (grado 3), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 que duren 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías), o de no ser posible la reducción de la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas se produjeron con una incidencia de menos del 1 % de los 534 pacientes tratados con Libtayo: 2 (0,4 %) meningitis (1 de grado 4 y 1 de grado 3), 1 (0,2 %) encefalomielitis paraneoplásica (grado 5), 1 (0,2 %) artritis (grado 3), 1 (0,2 %) síndrome de Guillain-Barré (grado 3), 1 (0,2 %) encefalitis (grado 3), 1 (0,2 %) polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (grado 2), 1 (0,2 %) inflamación del sistema nervioso central (grado 2), 1 (0,2 %) miocarditis autoinmunitaria (grado 3), 1 (0,2 %) púrpura trombocitopénica inmunitaria (grado 2), 2 (0,4 %) mialgia (grado 3), 1 (0,2 %) síndrome de Sjögren (grado 2), 1 (0,2 %) vasculitis (grado 2) y 1 (0,2 %) miastenia gravis (grado 2). Un evento adicional de miastenia gravis de grado 4 ocurrió en un paciente con exposición previa a idelalisib que participaba en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH). El paciente también experimentó miositis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Libtayo puede provocar reacciones relacionadas con la infusión graves o con riesgo de mortalidad. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión y maneje con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides. Interrumpa o disminuya la velocidad de la infusión para reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión. Detenga la infusión e interrumpa de forma permanente Libtayo para reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) en 1 (0,2 %) de 534 pacientes tratados con Libtayo. El paciente interrumpió el tratamiento y se recuperó de las reacciones relacionadas con la infusión.

Reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los datos descritos en la sección advertencias y precauciones muestran la exposición a Libtayo en 534 pacientes en estudios clínicos no controlados. Esto incluyó a 98 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo (*cutaneous squamous cell carcinoma*, CSCC) (ganglionar o a distancia) metastásico (CSCC metastásico), 65 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo localmente avanzado (CSCC localmente avanzado) y 371 pacientes con otras neoplasias malignas sólidas avanzadas. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Libtayo en los 163 pacientes con CSCC avanzado (CSCC metastásico y CSCC localmente avanzado) en el estudio 1423 y en el estudio 1540. Los pacientes en ambos estudios recibieron Libtayo como infusión intravenosa durante 30 minutos, hasta la progresión inequívoca de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la finalización del tratamiento programado. El estudio 1423 fue un estudio abierto, multicéntrico en 397 pacientes con una variedad de tumores sólidos avanzados. Se incluyeron 16 pacientes con CSCC metastásico y 10 pacientes con CSCC localmente avanzado. El estudio 1540 fue un estudio abierto, multicéntrico en el que había inscritos 137 pacientes con CSCC metastásico o CSCC localmente avanzado al momento del corte de los datos. En los pacientes con CSCC avanzado, la duración media de exposición a Libtayo fue de 20 semanas (intervalo: de 3 días a 71 semanas).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 71,0 años (intervalo: de 38 a 96), 84,7 % de sexo masculino, 96,3 % de raza blanca, puntaje de desempeño según el ECOG de 0 (44,2 %) o 1 (55,8 %) y el 42,9 % de los pacientes se había sometido al menos a 1 terapia contra el cáncer y 73,0 % había recibido radioterapia anteriormente.

Libtayo se suspendió de forma permanente debido a reacciones adversas en 8 (4,9 %) pacientes; la única reacción adversa que resultó en la interrupción permanente del tratamiento en más de 1 paciente fue la neumonitis. Hubo reacciones adversas graves en 13 (8 %) pacientes. La única reacción adversa grave que se produjo en más de 1 paciente fue la neumonitis. No hubo reacciones adversas de grado 4. Las reacciones adversas de grado 3 reportadas en más de 1 paciente fueron hepatitis, erupción cutánea, aumento de aspartato aminotransferasa y neumonitis.

En la Tabla 2 se resume la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que reciben Libtayo.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes con CSCC avanzado que recibieron Libtayo

Reacciones adversas SOC/ TP	Libtayo N=163	
	Todos los Grados N (%)	Grado 3 - 4 N (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^a	32 (19,6)	2 (1,2)
Prurito ^b	17 (10,4)	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^c	20 (12,3)	1 (0,6)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ^d	34 (20,9)	1 (0,6)
Trastornos en el sistema musculo-esquelético y tejido conjuntivo		
Mialgia	4 (2,5)	1 (0,6)
Artritis	2 (1,2)	1 (0,6)
Pruebas complementarias		

Aumento de la alanina aminotransferasa	8 (4,9)	1 (0,6)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	6 (3,7)	2 (1,2)
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	3 (1,8)	0
Aumento de creatinina en sangre	3 (1,8)	0
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	12 (7,4)	0
Hipertiroidismo	3 (1,8)	0
Insuficiencia suprarrenal	1 (0,6)	1 (0,6)
Hipofisitis	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso		
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	1 (0,6)	0
Meningitis	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis	6 (3,7)	2 (1,2)
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacción relacionada con la infusión	7 (4,3)	0
Síndrome de Sjögren	1 (0,6)	0
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis	3 (1,8)	3 (1,8)
Trastornos renales y urinarios		
Nefritis	1 (0,6)	0
Trastornos cardíacos		
Miocarditis autoinmunitaria	1 (0,6)	1 (0,6)

^aErupción es un término compuesto que incluye erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea, dermatitis, erupción generalizada, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica y reacción en la piel.

^bPrurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito alérgico.

^cDiarrea es un término compuesto que incluye colitis y diarrea.

^dFatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con Libtayo. Aproximadamente el 1,3 % de los 398 pacientes desarrolló anticuerpos a cemiplimab surgidos durante el tratamiento. Los títulos de anticuerpos fueron de bajo a moderadao y ninguno desarrolló anticuerpos neutralizantes. Ninguno de los pacientes con CSCC desarrolló anticuerpos que surgieran del tratamiento.

Aproximadamente el 0,3 % de los 398 pacientes tuvo respuestas persistentes a los anticuerpos, que se definen por tener al menos 2 muestras consecutivas positivas después del inicio con al menos 16 semanas de separación.

En los pocos pacientes que desarrollaron anticuerpos contra cemiplimab, no hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado. La presencia de ADA no se asoció con eventos adversos significativos o EArsi (eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica de naturaleza farmacocinética con cemiplimab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis recomendada de Libtayo es de 350 mg (cada 3 semanas) administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

El tratamiento podrá continuarse mediante la progresión inicial medible de la enfermedad hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

No se recomienda ninguna reducción de la dosis. Podría ser necesario el retraso de la administración de la dosis o su interrupción en función de la tolerabilidad y seguridad individuales. Las modificaciones recomendadas para manejar las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones al tratamiento recomendadas en relación con las reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Neumonitis	Grado 2	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día y hasta 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 o Grado 2 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 2 mg/kg al día a 4 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Colitis	Grado 2 o 3	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la colitis o la diarrea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
	Grado 4 o Grado 3 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Hepatitis	Grado 2 con AST o ALT > 3 y ≤ 5 × ULN o bilirrubina total > 1,5 y ≤ 3 × ULN	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez concluida la reducción gradual de corticosteroides	
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 × ULN o bilirrubina total > 3 × ULN	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Hipotiroidismo	Grado 3 o 4	Suspenda Libtayo	Inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según se indique clínicamente
		Reanude Libtayo cuando el hipotiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Suspenda Libtayo	Inicie el tratamiento sintomático
		Reanude Libtayo cuando el hipertiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Hipofisitis	Grado 2 a 4	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis y el reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es clínicamente estable	

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Insuficiencia suprarrenal	Grado 2 a 4	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es estable clínicamente	
Diabetes mellitus tipo 1	Grado 3 o 4 (hiperglucemia)	Suspenda Libtayo	Iniciar el tratamiento con antihiper glucémicos según esté indicado clínicamente
		Reanude Libtayo cuando la diabetes mellitus regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Reacciones adversas cutáneas	Grado 2 con una duración de más de 1 semana, grado 3 o sospecha del síndrome de Stevens-Johnson (<i>Stevens-Johnson syndrome, SJS</i>) o necrólisis epidérmica tóxica (<i>toxic epidermal necrolysis, TEN</i>)	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la reacción cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o SJS o TEN confirmado	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Reacciones cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario u otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes con tratamiento previo de idelalisib	Grado 2	Suspenda Libtayo	Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la reacción cutánea u otra reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de	

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
		corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 (sin incluir endocrinopatías) o grado 2 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Nefritis	Grado 2	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (incluidas, entre otros, meningitis, encefalomiелitis paraneoplásica, artritis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, inflamación del sistema nervioso central, miocarditis autoinmunitaria, y púrpura trombocitopénica inmunitaria, mialgia, síndrome de Sjögren, vasculitis, miastenia gravis) ^b	Signos o síntomas clínicos moderados o graves de una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario que no se describe arriba	Suspenda Libtayo	Inicie tratamiento sintomático
		Reanude Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	– Reacción adversa con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías) – Reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario grave y recurrente de grado 3 – Reacciones adversas	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
	relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 con una duración de 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías) – Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas		
Reacción relacionada con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpa o reduzca la velocidad de la infusión	Inicie tratamiento sintomático
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente	

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de lo normal.

^a La toxicidad se clasifica según los Criterios comunes para la terminología de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute). Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

^b Valores observados con Libtayo o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado Libtayo en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Niños y adolescentes

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Libtayo en niños de 0 a 18 años.

Geriatría

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores (≥ 75 años).

Terapia concomitante

No aplica.

Administración

- Se debe administrar Libtayo mediante infusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contiene un filtro estéril, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micrones a 5 micrones).

No se deben coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2020035752 de 21 de Octubre de 2020 en el sentido de aprobar la Evaluación Farmacológica para producto LIBTAYO® 50 mg/mL, concluyendo que el medicamento es seguro y eficaz para la indicación solicitada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste la incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta. El interesado allega el estudio EMPOWER CSCC-1 fase I/II, de búsqueda de dosis, sin comparador, lo que dificulta hacer un balance beneficio-riesgo de cemiplimab en pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC) metastásico o en estadio localmente avanzado que no son candidatos para la cirugía curativa, por lo que se hace indispensable tener mas información con resultados más maduros y con estudios fase III, que permitan evaluar efecto en sobrevida global y calidad de vida.

Por lo anterior, la Sala ratifica el concepto de las Actas No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1 y 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. ZIEXTENZO® 6 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20188047
Radicado : 20201159096 / 20201209825
Fecha : 10/11/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada jeringa precargada de 0.6 mL contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por e. Coli o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Zyextenzo en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro. No se ha investigado la seguridad y eficacia de Zyextenzo en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zyextenzo administrado en pacientes < 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t (15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Zyextenzo en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos. Eventos adversos pulmonares: se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($> \text{o igual } 1/1.000 \text{ a } < 1/100$), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (sdra). En estos casos, se deberá suspender la administración de Zyextenzo, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado. Glomerulonefritis: se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina. Síndrome de fuga capilar: se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica: se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Trombocitopenia y anemia: el tratamiento con Zyextenzo solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave. Anemia de células falciformes: las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Zyextenzo a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vasooclusiva. Leucocitosis: se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a 100×10^9 a 10^9 /l en menos del 1% de los pacientes tratados con Zyextenzo. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los 50×10^9 /l tras el punto mínimo esperado. Hipersensibilidad: se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Zyextenzo. Suspenda definitivamente Zyextenzo en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Zyextenzo en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim.

Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días. Inmunogenicidad: como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante. La seguridad y eficacia de Zyextenzo para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente. La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas. El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. Zyextenzo contiene sorbitol.

Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Zyextenzo contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera libre de sodio. El dispositivo on-body injector de Zyextenzo usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa. Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

Nuevas advertencias y precauciones especiales para su uso: datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Zyextenzo en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro. No se ha investigado la seguridad y eficacia de Zyextenzo en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (lma) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zyextenzo administrado en pacientes < 55 años con lma de novo con citogenética t (15; 17). No se ha investigado la seguridad y eficacia de Zyextenzo en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos. Eventos adversos pulmonares se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (sdra).

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estos casos, se deberá suspender la administración de Zyextenzo, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado. Glomerulonefritis se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina. Síndrome de fuga capilar se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido).

Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Trombocitopenia y anemia el tratamiento con Zyextenzo solo, no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave. Anemia de células falciformes las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Zyextenzo a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Zyextenzo. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/l$ tras el punto mínimo esperado. Hipersensibilidad se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Zyextenzo. Suspenda definitivamente Zyextenzo en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Zyextenzo en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante. La seguridad y eficacia de Zyextenzo para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente. La cubierta de la aguja

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos. Zyextenzo contiene sorbitol.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Reacciones adversas:

Informe inmediatamente a su médico si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:

- hinchazón que puede estar asociado con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud abdominal y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan muy rápidamente.

Estos pueden ser síntomas de una enfermedad que ocurre de forma poco frecuente (que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) llamada “síndrome de fuga capilar” y que puede causar que la sangre se escape de un pequeño vaso sanguíneo hacia otros lugares de su cuerpo y necesite atención médica urgente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- dolor de huesos. Su médico le informará sobre qué puede tomar para calmar el dolor.
- náuseas y dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- dolor en la zona de la inyección.
- dolor general y dolor en las articulaciones y músculos.
- pueden tener lugar algunos cambios en su sangre, que serán detectados mediante análisis de sangre periódicos. Puede aumentar el número de glóbulos blancos durante un corto periodo de tiempo. Puede disminuir el número de plaquetas lo que puede provocar la aparición de moratones.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- reacciones de tipo alérgico, que incluyen enrojecimiento y rubor/sofocos, aparición de sarpullidos, e inflamación cutánea con picor.
- reacciones alérgicas graves, que incluyen anafilaxia (debilidad, caída de la tensión arterial, dificultad para respirar, hinchazón facial).
- aumento del tamaño del bazo.
- ruptura del bazo. Algunos casos de ruptura del bazo fueron mortales. Es importante que contacte con su médico inmediatamente si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo ya que podrían tener relación con un problema en su bazo.
- problemas respiratorios. Si usted tiene tos, fiebre y dificultad para respirar, consulte con su médico.
- se han producido casos de síndrome de Sweet (lesiones dolorosas, inflamadas, de coloración violácea en las extremidades y en algunas ocasiones en la cara y cuello, acompañadas de fiebre), pero podrían estar relacionados otros factores.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos cutáneos).
- daño en los pequeños filtros dentro de los riñones (glomerulonefritis).
- enrojecimientos en la zona de la inyección.
- tos con sangre (hemoptisis).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta la sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo).
- sangrado del pulmón (hemorragia pulmonar).
- síndrome de Stevens-Johnson, que puede aparecer como manchas rojizas concéntricas o circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, exfoliación, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos; y puede venir precedido de fiebre y síntomas tipo gripal.

Deje de usar Ziextenzo si desarrolla estos síntomas y contacte con su médico o busque atención médica de inmediato.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los ensayos clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluorouracilo (5- FU) u otros antimetabolitos ha aumentado la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Ziextenzo está indicado en pacientes mayores de 18 años.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Ziextenzo indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico. La dosis habitual es una inyección subcutánea de 6 mg (debajo de la piel) usando una jeringa precargada, que se debe administrar al final de cada ciclo de quimioterapia a partir de las 24 horas después de su última dosis de quimioterapia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto V 01, allegado mediante radicado No. 20201159096
- Instructivo de uso V 01, allegado mediante radicado No. 20201159096

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.2. HYRIMOZ® 40 mg

Expediente : 20175556
Radicado : 20201008331 / 20211003731
Fecha : 12/01/2021
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. 08 de 2021 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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. 08 de 2021 SEMNNMB
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. 08 de 2021 SEMNNMB
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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Hyrimoz e iniciar el tratamiento apropiado.

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 ≤ 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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

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”.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante, y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos pivotaes controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9 % para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4 % para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia pos-comercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia (SOC) en la tabla 6: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

Tabla 6: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonia por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹⁾



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ Sarcoma de Kaposi
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Raras	Anafilaxia ¹⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Lípidos elevados
	Frecuentes	Hipocaliemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy	Cefalea

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	frecuentes	
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ⁽¹⁾ , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ⁽¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ⁽¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Parada cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ⁽¹⁾ , Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ⁽¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ⁽¹⁾
Trastornos gastrointestinales	Muy	Dolor abdominal,



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	frecuentes	náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹⁾
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾
	No conocida	Insuficiencia hepática ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar ¹⁾ , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ reacción liquenoide en la piel ¹⁾
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor torácico, edema, pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Alteración de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8
** incluyendo los estudios de extensión abierta.
1) incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con hidradenitis supurativa en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes tratados con



placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidiomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue



de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT $\geq$ 3 SLN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT $\geq$ 3 SLN en un 6,1 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3 % de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT $\geq$ 3 SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT $\geq$ 3 SLN en un 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9 % de los pacientes del grupo control.

En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso



corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la ALT ≥ 3 sobre el límite normal en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8 % de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6 % de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes control.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de post comercialización.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

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. 08 de 2021 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: Subcutánea

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.

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.

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.

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. 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.

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.

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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

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.

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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	20 mg en semanas alternas
≥ 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.

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	20 mg en semanas alternas
≥ 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.

Peso del paciente	Pauta posológica
15 kg hasta < 30 kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

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 20 mg, seguida de 20 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida 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.

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.

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.

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de enfermedad de hidradenitis supurativa no es relevante.

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.

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: 20 mg cada semana

≥ 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.

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	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato
≥ 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.

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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013139 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 numeral 3.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201008331

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, 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:

Cada jeringa precargada de 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab (equivalentes a 50 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica:

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA).

Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.



Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

Está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

Está Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

Está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular:

Está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Crohn pediátrico:

Está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

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:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 concommitante. 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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-

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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



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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante, y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos pivotaes controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9 % para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4 % para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia pos-comercialización y se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia (SOC) en la tabla 6: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente

de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

Tabla 6: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ⁽¹⁾



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ Sarcoma de Kaposi
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Raras	Anafilaxia ¹⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Lípidos elevados
	Frecuentes	Hipocaliemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy	Cefalea

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	frecuentes	
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ⁽¹⁾ , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ⁽¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ⁽¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Parada cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ⁽¹⁾ , Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ⁽¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ⁽¹⁾
Trastornos gastrointestinales	Muy	Dolor abdominal,

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	frecuentes	náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹⁾
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾
	No conocida	Insuficiencia hepática ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ reacción liquenoide en la piel ¹⁾
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor torácico, edema, pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Alteración de la cicatrización

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8
** incluyendo los estudios de extensión abierta.
1) incluyendo los datos de notificaciones espontáneas.

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con hidradenitis supurativa en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema



y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células



escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 6,1 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3 % de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT ≥ 3 SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.



En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9 % de los pacientes del grupo control.

En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la ALT ≥ 3 sobre el límite normal en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8 % de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6 % de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4 % en los pacientes control.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de post comercialización.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Vía de administración: Subcutánea

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

Adultos

Artritis reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana (Opcional).

Psoriasis

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placa es de una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.



Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de adalimumab se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con adalimumab.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, adalimumab puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con adalimumab.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con

aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con adalimumab.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Uveitis

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Adalimumab puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Población pediátrica

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de adalimumab en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)													
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
80	0.2	0.3	0.3	0.3										
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4								
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5						
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6			
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal. Un pen de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de adalimumab en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en

semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)													
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
80	0.2	0.3	0.3	0.3										
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4								
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5						
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6			
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)														

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

☐ 20 mg en semanas alternas. Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para la dosis de mantenimiento.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

☐ 40 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de adalimumab es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe

ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de adalimumab en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg) Dosis en Psoriasis pediátrica

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Uso pediátrico
Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento adalimumab en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos y psoriasis pediátrica en placa.

Uso geriátrico
Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con adalimumab, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

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

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10; 8.1.13.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.3 del producto Hyrimoz.



La información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la Información para prescribir, artes de empaque y demás documentos que formen parte del producto.

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

3.2.3. ABEVMY®

Expediente : 20195592
Radicado : 20211005424
Fecha : 14/01/2021
Interesado : Mylan GMBH

Composición:

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Indicaciones:

ABEVMY está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

ABEVMY está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés).

ABEVMY está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con ABEVMY en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2.

ABEVMY está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

ABEVMY, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

ABEVMY está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico. ABEVMY está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

ABEVMY está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

ABEVMY en combinación con topotecán o doxorrubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos tratamientos de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

ABEVMY en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Contraindicaciones:

- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.
- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:
 - Cualquiera de los componentes del producto
 - Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28

días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE,
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% - 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los Grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados



con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,8%

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCICTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria



En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con ABEVMY. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de $\geq 2\text{g}/24\text{ h}$ desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a $< 2\text{g}/24\text{ h}$.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (véase a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con $< 1\%$ en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.



Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos



tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical).

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia



No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab
No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

ABEVMY se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de ABEVMY es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de ABEVMY es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

ABEVMY se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de ABEVMY en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de ABEVMY es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de ABEVMY y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de ABEVMY cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con ABEVMY en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de ABEVMY es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: ABEVMY se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de ABEVMY en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada de ABEVMY es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: ABEVMY se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de ABEVMY en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de ABEVMY es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: ABEVMY se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: topotecán, (administrado semanalmente) o doxorrubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de ABEVMY es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando ABEVMY se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de ABEVMY es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ABEVMY se administra en combinación con uno de los siguientes tratamientos de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de ABEVMY es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en el inserto, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Forma de administración

ABEVMY se administra por vía intravenosa. La dosis inicial se debe administrar en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda se puede administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

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. 20211005424

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 la última versión disponible del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) donde se observen riesgos asociados al producto

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mencionados en el PSUR, teniendo en cuenta el decreto 1782 artículo 6 numeral 6.9., debido a que no se visualiza el documento y únicamente se encuentra el PSUR.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.4. LYUMJEV KWIKPEN® INSULINA LISPRO 200 U/ML

Expediente : 20196578
Radicado : 20201258522
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición:
Cada mL contiene 200 U de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos

Contraindicaciones:

Hipoglicemia
Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes listados en la sección
Fórmula Cualitativa-cuantitativa.

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina. El tiempo de aparición de la hipoglucemia suele reflejar el perfil de tiempo-acción de las formulaciones de insulina administradas. Debido al inicio de acción más temprano de LYUMJEV, tras la inyección la hipoglucemia se puede producir antes que con otras insulinas prandiales.

La hipoglucemia puede producirse repentinamente y los síntomas pueden ser diferentes para cada persona y cambiar con el tiempo en la misma persona. La hipoglucemia grave puede producir convulsiones, conducir a un estado de inconsciencia, poner en riesgo su vida o producir la muerte.

Los síntomas de alarma de la hipoglucemia pueden ser menos pronunciados en pacientes con diabetes de larga duración.

Hiperglucemia

El uso de dosis inadecuadas o interrupción del tratamiento puede conducir a una hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones son potencialmente mortales.

Se debe formar a los pacientes para que reconozcan los signos y síntomas de la cetoacidosis y para que busquen ayuda de forma inmediata cuando haya sospecha de cetoacidosis.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Requerimientos de insulina y ajustes de dosis

Los cambios de insulina, la concentración de insulina, fabricante, tipo o método de administración pueden afectar al control glucémico y predisponer a una hipoglucemia o hiperglucemia. Estos cambios se deben realizar con precaución bajo una estricta supervisión médica y se debe aumentar la frecuencia de los controles glucémicos. En pacientes con diabetes tipo 2, puede ser necesario realizar ajustes de dosis en el tratamiento antidiabético concomitante.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática se debe intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis (ver sección Posología y Modo de Administración).

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Combinación de tiazolidinadionas (TZD) e insulinas

Las TZD pueden producir retención de líquidos relacionada con la dosis, especialmente cuando se utiliza en combinación con insulina. La retención de líquidos puede producir o exacerbar una insuficiencia cardíaca. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca en los pacientes en tratamiento con insulina y una TZD. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, considere la interrupción de la TZD.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas

Puede presentarse alergia grave, potencialmente mortal, generalizada, incluida la anafilaxia con el tratamiento con insulinas como LYUMJEV. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el tratamiento con LYUMJEV.

Errores de medicación

LYUMJEV no debe ser utilizado por pacientes con discapacidad visual sin la ayuda de una persona entrenada.

Se debe indicar a los pacientes que revisen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre LYUMJEV y otras insulinas.

No se debe transferir insulina desde el inyector (dispositivo) de LYUMJEV 200 unidades/mL a una jeringa. Las marcas de la jeringa de insulina no indicarán la dosis correctamente y se puede producir una sobredosis e hipoglucemia grave.

Los pacientes siempre deben utilizar una nueva aguja para cada inyección para prevenir infecciones y la obstrucción de las agujas. En el caso de una obstrucción de la aguja se debe reemplazar con una aguja nueva.

Excipientes

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

Reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada con más frecuencia (muy frecuente) durante el tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de ensayos clínicos se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipodistrofia
			Erupción
			Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Reacciones en el sitio de la inyección	Edema
		Reacciones alérgicas*	

* Ver sección Reacciones Adversas – Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa observada con más frecuencia en pacientes que utilizan insulina. La incidencia de hipoglucemia grave en los ensayos clínicos Fase 3 a 26 semanas fue 5,5% en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 0,9% en pacientes con diabetes tipo 2 (ver Tablas 1 y 2).

Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir apatía, confusión, palpitaciones, sudoración, vómitos y cefalea.

No hubo diferencias clínicamente significativas en la frecuencia de hipoglucemia con la administración de LYUMJEV o el comparador (otro medicamento que contiene insulina lispro) en todos los ensayos. En los ensayos en los que LYUMJEV y el comparador se administraron en diferentes momentos con respecto a las comidas, no hubo diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de hipoglucemia.

En comparación con otras insulinas prandiales, la hipoglucemia puede ocurrir antes tras una inyección de LYUMJEV debido al inicio temprano de acción.

Reacciones alérgicas

La alergia grave, potencialmente mortal, generalizada, incluyendo anafilaxia, las reacciones generalizadas de la piel, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock pueden producirse con cualquier insulina, incluida LYUMJEV.



Reacciones en el sitio de la inyección

Como ocurre con otros tratamientos de insulina, los pacientes pueden experimentar erupción, enrojecimiento, inflamación, dolor, hematomas o picor en el sitio de inyección de LYUMJEV.

Estas reacciones suelen ser leves y normalmente desaparecen con el tratamiento continuado.

Inmunogenicidad

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. La presencia de anticuerpos anti-fármaco no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética, eficacia o seguridad de LYUMJEV.

Lipodistrofia

La administración de insulina, incluyendo LYUMJEV, puede producir lipodistrofia [lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido), lipoatrofia (depresión en la piel)] o amiloidosis cutánea (nódulos debajo de la piel). La continua rotación del sitio de inyección en el área concreta de inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Edema

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si se mejora un mal control metabólico previo con un tratamiento intensivo con insulina.

Poblaciones especiales

De acuerdo con los resultados de ensayos clínicos con insulina lispro, en general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran diferencias con respecto a la experiencia más amplia en la población general. La información de seguridad en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) o con insuficiencia renal moderada a grave o insuficiencia hepática es limitada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina: medicamentos antidiabéticos (orales o inyectables), salicilatos, sulfonamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, o análogos de la somatostatina.



Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina: anticonceptivos orales, corticosteroides, hormonas tiroideas, danazol, agentes simpaticomiméticos, diuréticos u hormona de crecimiento.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de LYUMJEV. El consumo de grandes cantidades de etanol de forma concomitante con el uso de insulina puede conducir a una hipoglucemia grave.

Los agentes betabloqueantes pueden atenuar los signos y síntomas de hipoglucemia. Las TZD pueden producir retención de líquidos relacionada con la dosis, especialmente cuando se utilizan en combinación con insulina, y exacerbar una insuficiencia cardíaca.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

LYUMJEV es una insulina prandial que debe ser administrada por inyección subcutánea de cero a dos minutos antes de empezar a comer, con la posibilidad de ser administrada hasta 20 minutos después del inicio de la comida. La dosis inicial debe tener en cuenta el tipo de diabetes, peso del paciente y sus niveles de glucosa en sangre.

El inicio de acción temprano se debe tener en cuenta cuando se prescribe LYUMJEV. El ajuste continuo de la dosis de LYUMJEV se debe basar en las necesidades metabólicas del paciente, los resultados del control de la glucosa en sangre y el objetivo de control glucémico. Puede ser necesario realizar ajustes de la dosis cuando se produce un cambio desde otra insulina, y en situaciones de cambios en la actividad física, cambios en la medicación concomitante, cambios en los patrones de alimentación (es decir, cantidad y tipo de alimentos, horarios de ingesta de alimentos), cambios en la función renal o hepática o durante una enfermedad aguda para minimizar el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.

Cambios desde otra insulina prandial

Cuando se cambia desde otra insulina prandial a LYUMJEV, el cambio se puede hacer unidad por unidad. La potencia de los análogos de insulina, como LYUMJEV, se expresa en unidades.

Una (1) unidad de LYUMJEV se corresponde con 1 unidad internacional (UI) de insulina humana o 1 unidad de otros análogos de insulina rápida.

Dosis olvidadas

Los pacientes que olviden una dosis prandial deben controlar sus niveles de glucosa en sangre para decidir si es necesaria una dosis de insulina, y reanudar su esquema de dosis habitual en la siguiente comida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de LYUMJEV en pacientes de edad avanzada de entre 65 y 75 años. Se recomienda un estricto control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina. La experiencia terapéutica en pacientes $\geq$ de 75 años es limitada.

Insuficiencia renal



En presencia de insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden verse reducidas. En pacientes con insuficiencia renal, se debe intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Insuficiencia hepática

Las necesidades de insulina pueden verse reducidas en pacientes con insuficiencia hepática debido a la reducción de la gluconeogénesis y a la degradación de la insulina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Se debe enseñar a los pacientes el uso y las técnicas de inyección adecuadas antes de iniciar el tratamiento con LYUMJEV. Se debe indicar a los pacientes:

- Comprobar siempre las etiquetas de la insulina antes de la administración.
- Inspeccionar visualmente LYUMJEV antes de su uso y desechar en caso de partículas o de que la solución no sea incolora.
- Alternar los sitios de inyección para reducir el riesgo de lipodistrofia.
- Asegura que no se penetre un vaso sanguíneo en la inyección.
- Desechar la aguja después de cada inyección.
- Desechar los inyectores (dispositivos) si alguna de sus partes parece rota o dañada.
- Llevar consigo un método de administración alternativo o de repuesto en caso de que se rompa su sistema de administración.

LYUMJEV se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, parte superior del brazo, muslo o nalgas.

Generalmente LYUMJEV se debe utilizar en combinación con una insulina de acción intermedia o prolongada. Se debe utilizar un lugar de inyección diferente si se inyecta al mismo tiempo que otra insulina.

LYUMJEV 200 unidades/mL KwikPen solo está indicado para inyecciones subcutáneas.

LYUMJEV 200 unidades/mL no se debe administrar utilizando una bomba para perfusión subcutánea continua de insulina (CSII, por sus siglas en inglés).

LYUMJEV 200 unidades/mL no se debe administrar por vía intravenosa.

LYUMJEV está disponible en dos concentraciones: LYUMJEV 200 unidades/mL KwikPen y LYUMJEV 100 unidades/mL KwikPen. Ver prospecto (inserto) separado para LYUMJEV 100 unidades/mL KwikPen.

El inyector (dispositivo) KwikPen suministra de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad en una única inyección. El número de unidades de insulina se muestra en la ventana de dosificación del inyector (dispositivo) independientemente de la concentración y no se debe hacer un ajuste de dosis cuando se cambia al paciente a una nueva concentración o a un nuevo inyector (dispositivo) con incrementos de dosis diferentes.

Para obtener instrucciones detalladas para el usuario, por favor consultar el manual del usuario proporcionado con el prospecto (inserto).

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, cada inyector (dispositivo) debe ser utilizado por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS22FEB2019 PTCv4.0 (09Jun20) allegado mediante radicado No. 20201258522
- Información para prescribir Versión CDS22FEB2019 PTCv4.0 (09Jun20) allegada mediante radicado No. 20201258522
- Instructivo de uso Versión CDL28ABR2020 PTCv4.0 (09Jun20) allegado mediante radicado No. 20201258522

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.5. UDENYCA (PEGFILGRASTIM)

Expediente : 20196816
Radicado : 20201258789
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Gador S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

UDENYCA está indicado para disminuir la incidencia de la infección, manifestada por la neutropenia febril, en pacientes con malignidades no mieloides tratados con medicamentos anti-cancerígenos mielosupresores asociados con una incidencia clínicamente significativa de neutropenia febril [ver Estudios Clínicos (14)].

Limitaciones de Uso
UDENYCA no está indicado para la movilización de células progenitoras de sangre periférica para trasplante de células madres hematopoyéticas.

Contraindicaciones:

UDENYCA está contraindicado en pacientes con antecedente de reacciones alérgicas serias a los productos que contienen pegfilgrastim o filgrastim. Las reacciones incluyeron anafilaxia.

Precauciones y advertencias:

Rotura Esplénica



La rotura esplénica, incluyendo los casos mortales, puede ocurrir luego de la administración de los productos que contienen pegfilgrastim. Evaluar para detectar un bazo agrandado o rotura esplénica en pacientes que informan dolor de hombro o abdominal superior izquierdo después de recibir UDENYCA.

Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) puede ocurrir en pacientes que reciben productos que contienen pegfilgrastim. Evaluar a los pacientes que desarrollen fiebre e infiltraciones pulmonares o dificultad respiratoria después de recibir UDENYCA por ARDS. Discontinuar UDENYCA en pacientes con ARDS.

Reacciones Alérgicas Serias

Pueden ocurrir reacciones alérgicas serias, incluyendo anafilaxia, en pacientes que reciben productos que contienen pegfilgrastim. La mayoría de los eventos informados ocurrieron con la exposición inicial. Las reacciones alérgicas, que incluyen anafilaxia, pueden repetirse dentro de algunos días después de la discontinuación del tratamiento antialérgico inicial. Discontinuar permanentemente UDENYCA en pacientes con reacciones alérgicas serias. No administrar UDENYCA a pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas serias a los productos que contienen pegfilgrastim o filgrastim.

Uso en Pacientes con Trastornos de Células Falciformes

Las crisis de células falciformes serias y algunas veces mortales pueden ocurrir en pacientes con trastornos de células falciformes con los productos que contienen pegfilgrastim. Discontinuar UDENYCA si ocurre crisis de células falciformes.

Glomerulonefritis

Ocurrió glomerulonefritis en pacientes tratados con productos que contienen pegfilgrastim. Estos diagnósticos se basaron en azotemia, hematuria (microscópica y macroscópica), proteinuria y biopsia renal. Por lo general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o discontinuación de los productos que contienen pegfilgrastim. Si se sospecha glomerulonefritis, evaluar la causa. Si fuera probable la causalidad, considerar la reducción o interrupción de la dosis de UDENYCA.

Leucocitosis

Se observaron recuentos de glóbulos blancos (WBC) de $100 \times 10^9 /L$ o mayores en pacientes tratados con productos que contienen pegfilgrastim. Se recomienda controlar el recuento sanguíneo completo (CBC) durante el tratamiento con UDENYCA.

Síndrome de Fuga Capilar

Se informó Síndrome de Fuga Capilar después de la administración del G-CSF, incluyendo productos que contienen pegfilgrastim, y está caracterizado por hipotensión, hipoalbuminemia, edema, y hemoconcentración. Los episodios varían en frecuencia, severidad y pueden tener riesgo de vida si el tratamiento se demora. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de fuga capilar deben ser monitoreados minuciosamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir una necesidad de cuidado intensivo.

Potencial para los Efectos estimulantes de Crecimiento Tumoral en Células Malignas

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), a través del cual actúan los productos que contienen pegfilgrastim y los productos que contienen filgrastim, fue hallado en las líneas celulares tumorales. No puede excluirse la posibilidad de que los productos que contienen pegfilgrastim actúen como un factor de crecimiento para cualquier tipo de tumor, incluyendo malignidades mieloides y mielodisplasia, enfermedades para las que los productos que contienen pegfilgrastim no están aprobados.

Aortitis

Se informó aortitis en pacientes tratados con productos que contienen pegfilgrastim. Puede ocurrir tan pronto como en la primera semana después de iniciar la terapia. Las manifestaciones pueden incluir signos y síntomas generalizados tales como fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína c-reactiva y recuento de glóbulos blancos). Considerar aortitis en pacientes que desarrollan estos signos y síntomas sin etiología conocida. Discontinuar UDENYCA si se sospecha aortitis.

Imagen Nuclear

La actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento del factor de crecimiento estuvo asociada a los cambios de imágenes óseas positivas y transitorias. Esto debe considerarse al interpretar los resultados de las imágenes óseas.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Rotura Esplénica
- Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
- Reacciones Alérgicas Serias
- Uso en Pacientes con Trastornos de Células Falciformes
- Glomerulonefritis
- Leucocitosis
- Síndrome de Fuga Capilar
- Potencial para los Efectos estimulantes de Crecimiento Tumoral en Células Malignas
- Aortitis
- Imagen Nuclear

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo conforme a condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y no puede reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos llevados a cabo con pegfilgrastim se basan en 932 pacientes tratados con pegfilgrastim en siete ensayos clínicos randomizados. La población fue de 21 a 88 años de edad y el 92% era de sexo femenino. La etnicidad fue 75% Caucásica, 18% Hispánica, 5% Raza Negra, y 1% Asiática. Los pacientes con tumores de mama (n = 823), pulmón y torácicos (n = 53) y linfoma (n = 56) recibieron pegfilgrastim después de una quimioterapia citotóxica no mieloablativa. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis única de 100 mcg/ kg (n = 259) o una dosis única de 6 mg (n = 546) por ciclo de quimioterapia durante 4 ciclos.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los siguientes datos de reacciones adversas en la Tabla 2 corresponden a un estudio randomizado, a doble ciego, con control de placebo en pacientes con cáncer de mama metastásico o no metastásico tratados con docetaxel 100 mg/ m² cada 21 días (Estudio 3). Se randomizó un total de 928 pacientes para recibir ya sea 6 mg de pegfilgrastim (n = 467) o placebo (n = 461). Los pacientes tenían entre 21 y 88 años de edad y el 99% era de sexo femenino. La etnicidad fue 66% Caucásica, 31% Hispánica, 2% Raza Negra, y <1% Asiática, Americana Nativa u otra.

Las reacciones más comunes que ocurrieron en ≥ 5% de los pacientes y con una diferencia entre grupos de ≥ 5% mayor en el grupo tratado con pegfilgrastim en ensayos clínicos controlados con placebo son dolor de huesos y dolor en las extremidades.

Tabla 2. Reacciones Adversas con una Incidencia Mayor ≥ 5% en los Pacientes tratados con Pegfilgrastim en Comparación con el Placebo en el Estudio 3

Sistema Corporal Reacción Adversa	Placebo (N= 461)	6 mg de pegfilgrastim SC el Día 2 (N= 467)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de huesos	26%	31%
Dolor en las Extremidades	4%	9%

Leucocitosis

En los estudios clínicos, se observó leucocitosis (recuentos de WBC > 100 x 10⁹/L) en menos del 1% de los 932 pacientes con malignidades no mieloides tratados con pegfilgrastim. No se informaron complicaciones atribuibles a leucocitosis en los estudios clínicos.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por diversos factores incluyendo la metodología del ensayo, manipulación de las muestras, tiempo de recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en los estudios descriptos a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con productos que contienen pegfilgrastim puede ser engañosa.

Se detectaron anticuerpos de unión a pegfilgrastim utilizando el ensayo BIAcore. El límite aproximado de detección para este ensayo es 500 ng/ mL. Se detectaron los anticuerpos de unión pre-existentes en aproximadamente el 6% (51/ 849) de pacientes con cáncer de mama metastásico. Cuatro de 521 sujetos tratados con pegfilgrastim que eran negativos en el inicio desarrollaron anticuerpos de unión a pegfilgrastim luego del tratamiento. Ninguno de estos 4 pacientes tuvo evidencia de anticuerpos neutralizantes detectados utilizando un bioensayo basado en células.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de los productos que contienen pegfilgrastim. Debido a que estas reacciones se informaron



voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Rotura esplénica y esplenomegalia (bazo agrandado)
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS)
- Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, erupción dérmica, urticaria, enrojecimiento y eritema generalizado
- Crisis de Células Falciformes
- Glomerulonefritis
- Leucocitosis
- Síndrome de Fuga Capilar
- Reacciones en el lugar de la inyección
- Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda), vasculitis cutánea
- Aortitis
- Hemorragia alveolar

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Neupogen y 5- Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes con Cáncer Tratados con Quimioterapia Mielosupresora

La dosis recomendada de UDENYCA es una inyección subcutánea única de 6 mg administrada una vez por ciclo de quimioterapia. Para la dosis en pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg, referirse a la Tabla 1. No administrar UDENYCA entre los 14 días antes y 24 horas después de la administración de una quimioterapia citotóxica.

Administración

UDENYCA se administra por vía subcutánea mediante una jeringa precargada de dosis única para uso manual.

Antes de utilizar, remover el envase de la heladera y dejar que la jeringa precargada UDENYCA alcance la temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos. Eliminar toda jeringa precargada que haya quedado a temperatura ambiente por más de 48 horas. Inspeccionar visualmente los productos medicinales parenterales (jeringa precargada) para detectar materia particulada y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No administrar UDENYCA si se observa decoloración o partículas.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada no está fabricado con látex de goma natural.

Pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

La jeringa precargada UDENYCA no está diseñada para permitir una administración directa de dosis menores a 0,6 mL (6 mg). La jeringa no tiene marcas de graduación que son necesarias para medir adecuadamente las dosis de UDENYCA menores a 0,6 mL (6 mg) para administración directa a los pacientes. Por lo tanto, no se recomienda la administración directa a los pacientes que requieren dosis menores a 0,6 mL (6 mg) debido al potencial de error de dosificación. Referirse a la Tabla 1.

Tabla1. Dosificación de UDENYCA para pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

Tabla1. Dosificación de UDENYCA para pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

Peso Corporal	Dosis de UDENYCA	Volumen a Administrar
Menos de 10 kg*	Ver a continuación*	Ver a continuación*
10 – 20 kg	1,5 mg	0,15 mL
21 – 30 kg	2,5 mg	0,25 mL
31 – 44 kg	4 mg	0,4 mL

*Para pacientes pediátricos que pesan menos de 10 kg, administrar 0,1 mg/ kg (0,01 mL/ kg) de UDENYCA

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 PMD-0004, versión 02 allegado mediante radicado No. 20201258789
- Información para prescribir PMD-0004, versión 02 allegado mediante radicado No. 20201258789
- Instructivo de uso PMD-0005, Rev. 01 allegado mediante radicado No. 20201258789

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.6. BIOVEN MONO 5% INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20197309
Radicado : 20211026714
Fecha : 17/02/2021
Interesado : Aspigen Incorporated

Composición:

Cada ml contiene 0.05 g de fracción proteica inmunológicamente activa de inmunoglobulina G



Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Terapia de reemplazo

Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- 1 agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas;
- 2 inmunodeficiencia común variable;
- 3 inmunodeficiencia combinada severa;
- 4 Síndrome de Wiskott-Aldrich;
- 5 Hipogammaglobulinemia transitoria en niños.

Síndromes de inmunodeficiencia secundaria como:

- 6 infecciones bacterianas graves recurrentes en niños con VIH/SIDA;
- 7 citopenia de diferente génesis (leucemia aguda y crónica, anemia aplásica, afecciones posteriores a la terapia citostática);
- 8 formas graves de infecciones bacterianas-tóxicas y virales en adultos y niños (incluidas las complicaciones quirúrgicas acompañadas de bacteriemia y afecciones septicopérmicas y en preparación de pacientes quirúrgicos para la cirugía);
- 9 tratamiento de profilaxis e infecciones de bebés prematuros con bajo peso al nacer;
- 10 hipogammaglobulinemia después de un alotrasplante de médula ósea.

Terapia de inmunomodulación:

- 11 púrpura trombocitopénica idiopática;
- 12 Síndrome de Guillain-Barré;
- 13 Síndrome de Kawasaki;
- 14 Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica;
- 15 Miopatía inflamatoria;
- 16 Granulomatosis de Wegener;
- 17 Dermatomiositis;
- 18 Enfermedades sistémicas del tejido conectivo (artritis reumatoide).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA, mientras que el paciente tiene anticuerpos contra IgA. La administración de inmunoglobulina está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a productos proteicos de la sangre humana. Se recomiendan agentes antihistamínicos para pacientes que padecen enfermedades alérgicas o susceptibles a reacciones alérgicas, mientras se realice la infusión de inmunoglobulina durante los próximos 8 días. El producto solo debe prescribirse a pacientes con enfermedades sistémicas inmunopatológicas (enfermedades inmunitarias de la sangre, colagenosis y nefrita) después de un consejo médico profesional. Durante un proceso alérgico agudo, el producto solo puede administrarse después de una conclusión positiva por parte del alergólogo, que se basa en los signos vitales.

Precauciones y advertencias:

Precaución especial. Bioven Mono solo debe administrarse en un centro clínico utilizando una técnica aséptica. El producto médico debe mantenerse a una temperatura de (20 ± 2)

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



°C durante al menos 2 horas antes de la infusión. La solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarillenta. No utilice soluciones que estén turbias o que tengan depósitos. Debe utilizarse un sistema de infusión independiente para el producto.

Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, linfadenopatía, hemólisis, leucopenia, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, edema facial.

Desórdenes endocrinos: anomalía de la función tiroidea.

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, trastorno de la circulación cerebral, meningitis aséptica, migraña, mareos, parestesia, hipoestesia, amnesia, sensación de ardor, disartria, disgeusia, trastorno del equilibrio, ataque isquémico transitorio, escalofríos.

Desórdenes psiquiátricos: agitación, ansiedad, insomnio;

Trastornos cardíacos: infarto de miocardio, taquicardia, palpitaciones, cianosis.

Trastornos vasculares: insuficiencia circulatoria periférica, hipotensión, hipertensión, escalofrío periférico, flebitis, trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, edema pulmonar, broncoespasmo, disnea, tos, aumento de la frecuencia respiratoria, rinorrea, asma, congestión nasal, edema orofaríngeo, dolor faringolaríngeo.

Desórdenes gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eccema, urticaria, erupción cutánea, erupción eritematosa, dermatitis, prurito, alopecia, sudor frío, reacción de fotosensibilidad, sudoración nocturna.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia, espasmos musculares, clonus, -mialgia.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, proteinuria.

Trastornos oculares: conjuntivitis, dolor ocular, edema ocular.

Trastornos del oído: vértigo, líquido en el oído medio.

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio: fiebre, síntomas similares a los de la influenza, debilidad, malestar en el pecho, dolor, opresión en el pecho, astenia, malestar, edema periférico, sensación de fiebre, fatiga, rigor, sofocos, hiperemia, hiperhidrosis; reacciones en el lugar de administración, que incluyen dolor, hipersensibilidad, hiperemia, edema, flebitis, prurito.

Pruebas de laboratorio: aumento de las enzimas hepáticas, falsos positivos de glucosa en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento del colesterol en sangre, aumento de urea, hematocrito reducido, recuento reducido de glóbulos rojos, prueba de Coombs directa positiva (AGT), saturación de oxígeno reducida.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones: bronquitis, nasofaringitis, sinusitis crónica, micosis, infección, infección renal, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: contusión, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión.

Población pediátrica: Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. El tratamiento con el producto puede combinarse con otros medicamentos.

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar durante un período de al menos 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados como el sarampión, la rubéola, la parotitis epidémica y la varicela.

Después de la administración de este producto, debe haber un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, este deterioro puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben someterse a una comprobación del título de anticuerpos.

Después de la vacunación, el producto debe administrarse no antes de 2 semanas. Si Bioven mono se ha administrado antes, se debe repetir la vacunación contra el sarampión o las paperas. La vacunación contra otras infecciones se puede realizar en cualquier momento antes o después de la inyección del producto.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el nivel de elevación transitoria de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en el torrente sanguíneo del paciente puede dar como resultado resultados falsos positivos de las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B o D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de aloanticuerpos contra RBC (por ejemplo, prueba de Coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

Prueba de glucosa en sangre

Algunos tipos de sistemas de análisis de glucosa en sangre (por ejemplo, los basados en los métodos de glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ) o glucosa-colorante-oxidoreductasa) pueden interpretar falsamente la maltosa contenida en el producto como glucosa. Esto puede arrojar lecturas de glucosa falsamente elevadas durante una infusión y, en consecuencia, la administración inadecuada de insulina, produciendo una hipoglucemia potencialmente mortal. Además, los casos de hipoglucemia verdadera pueden no recibir tratamiento si el estado hipoglucémico está enmascarado por lecturas de glucosa falsamente elevadas.



Con respecto a que, mientras se administra Bioven mono u otros productos que contienen maltosa parenteral, la medición de la glucosa en sangre debe realizarse con un método específico de glucosa únicamente.

La información del producto del sistema de análisis de glucosa en sangre, incluida la de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para su uso con productos parenterales que contengan maltosa. Si existe alguna duda, comuníquese con el fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para su uso con productos parenterales que contienen maltosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración. El producto debe administrarse por vía intravenosa por método de goteo. La velocidad de infusión para niños debe ser de 0.08-0.5 ml/min dependiendo del peso corporal, para adultos, 1-1.5 ml/min.

Una administración más rápida puede provocar una reacción colaptoide. Durante la agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia congénita y otros síndromes de deficiencia primaria, incluida la inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiscott-Oldrich, inmunodeficiencia variable común, hipogammaglobulinemia transitoria en niños, 8-10 ml (0.4-0.5 g)/kg (dosis mínima 4 ml (0.2 g)/kg, dosis máxima 16 ml (0.8 g)/kg) cada 3-4 semanas, la selección de la dosis se realizará individualmente dependiendo de la gravedad del síndrome infeccioso (la IgG sérica de 5 g/l se considera óptima, pero no menos de 3-4 g/l).

Terapia de sustitución en inmunodeficiencias secundarias: 4- 8 ml (0.2-0.4 g)/kg cada 3-4 semanas. Infecciones bacterianas graves recurrentes en niños con VIH/SIDA; 8 ml (0.4 g)/kg cada 3-4 semanas.

Citopenia de diferentes orígenes (leucemia aguda y crónica, anemia aplásica, condición tras terapia citotóxica): 4-8 ml (0.2-0.4 g)/kg/día durante 4-5 días o 20 ml (1 g)/kg/día durante 2 días.

Formas graves de infecciones bacterianas-tóxicas y virales en adultos y niños (incluidas las complicaciones quirúrgicas acompañadas de bacteriemia y afecciones septicopéimicas y en preparación de pacientes quirúrgicos para la cirugía): 8 ml (0.4 g)/kg/día durante 1 a 4 días.

Durante el trasplante alogénico de médula ósea, 4-8 ml (0.2- 0.4 g)/kg/día cada 3-4 semanas hasta que se estabilicen las pruebas clínicas de los niveles de IgG.

Púrpura trombocitopénica idiopática: durante 2-5 días o 4-8 ml (0.2-0.4 g)/kg/día o 16-20 ml (0.8-1.0 g)/kg/día el día 1 y, si es necesario, el día 3 .

Síndrome de Guillain-Barré, neuropatía inflamatoria crónica (descomposición de la vaina de mielina), miopatía general, granulomatosis de Wegener: 8 ml (0.4 g)/kg/día durante 3-7 días, si es necesario, se pueden repetir ciclos de tratamiento de 5 días con 4- intervalos semanales.

Dermatomiositis: 20 ml (1 g)/kg/día durante 3-5 días.

Enfermedades sistémicas del tejido conectivo (artritis reumatoide): 4-10 ml (0.2-0.5 g)/kg/día durante 5 días.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de Kawasaki: 20-40 ml (1-2 g)/kg en dosis iguales durante 2-5 días o 40 ml (2 g)/kg en una sola dosis (complemento a la terapia con ácido acetilsalicílico).

Profilaxis y tratamiento de las infecciones del lactante prematuro con bajo peso al nacer: 3-8 ml (0.15-0.4 g)/kg el día 2 o 3 de vida (en la primera etapa) y en la semana 2 o 3 de vida (en la segunda etapa).

Niños. El producto puede utilizarse con fines pediátricos (ver sección "Posología y forma de administración").

Sobredosis. La sobredosis puede provocar una sobrecarga de líquidos e hiperviscosidad, especialmente en pacientes de riesgo, incluidos pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal

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 1.3.1 allegado mediante radicado No. 20211026714

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que las indicaciones y posología aprobadas para las IgGIV son las siguientes, por tanto, debe ajustarse a las mismas o presentar estudios clínicos que sustenten indicaciones adicionales.

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con déficit en la producción de anticuerpos.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:

-Síndrome de Wiskot-Aldrich

-Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano

-Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano

-Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:



- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PCID).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

Posología:

Dosificación

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia.

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1 ^{er} día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica
La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática
No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal
No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada
No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Para la primera infusión de IgGIV, la velocidad inicial de infusión debe estar entre 0,1 a 0,5 mg/kg/min, durante los primeros 30 minutos. Luego se puede incrementar a 0,4 mg/kg/min, siempre y cuando el paciente no experimente ninguna incomodidad. Se pueden hacer incrementos subsiguientes en la velocidad de infusión hasta un máximo de 6 a 8 mg/kg/min, siempre y cuando el preparado sea bien tolerado. La infusión se debe interrumpir inmediatamente si se presentan reacciones adversas. Una vez que los síntomas se calmen, se puede continuar la infusión, a una velocidad que sea mejor tolerada por el paciente. Cuando se hace la infusión a las velocidades indicadas, IgGIV es bien tolerado y es poco probable que cause reacciones adversas. Sin embargo, la primera infusión de IgGIV puede llevar a reacciones sistémicas, en pacientes agammaglobulinémicos o hipogammaglobulinémicos. Algunos de estos efectos pueden ocurrir como resultado de la reacción entre los anticuerpos administrados y los antígenos libres en la sangre y tejidos de receptores inmunodeficientes.

En consecuencia, debe allegar el inserto y el Formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos - ASS-RSA-FM110 ajustados al presente concepto.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, 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.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.1. Nueva asociación

3.3.1.1. PHESGO

Expediente : 20195789
Radicado : 20201256657
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 1200 mg de Pertuzumab y 600 mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de mama incipiente (CMi):

Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama incipiente;
- el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente con gran riesgo de recidiva.

Cáncer de mama metastásico (CMm):

Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irresecable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.

Contraindicaciones:

Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se han notificado casos de disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento <55 % (CMi) o <50 % (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o una exposición previa acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI <50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI antes del tratamiento:	Vigilar la FEVI cada:	Suspender la administración de Phesgo durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores de:		Reanudar la administración de Phesgo después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores de:	
Cáncer de mama metastásico ^a	≥50 %	~12 semanas	Cualquiera de:		Cualquiera de:	
			<40 %	40-45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	>45 %	40-45 % con un descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento
Cáncer de mama incipiente	≥55 % ^b	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	<50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento		Cualquiera de estas opciones	
					≥50 %	Descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento

^a Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)

^b Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de ≥50 % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)

Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla. Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.



Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

Abuso y dependencia del fármaco

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el que se trató a pacientes con cáncer de mama incipiente HER2+ con Phesgo (n = 248) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. (n = 252), en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (≥ 5 %) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron las siguientes:

diarrea, reacción en el lugar de la inyección, reacciones relacionadas con la infusión, astenia, fatiga (cansancio), erupción, fracción de eyección disminuida y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes (≥ 1 %) notificados en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron los siguientes:

neutropenia febril, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, reacción relacionada con la infusión y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab:

alopecia, 77 % frente al 70,2 %; disnea, 10,1 % frente al 4,4 %; y fatiga, 27,8 % frente al 22,6 %.

Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales (n = 3344):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con CMi pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina (n = 2364).

En la tabla 3 se presentan las RA que se han notificado en asociación al uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el periodo poscomercialización.

Dado que el pertuzumab y el trastuzumab se usan en combinación con quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas notificadas en los ensayos fundamentales con el pertuzumab y el trastuzumab, así como en el periodo poscomercialización^a

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia ^b Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril ^d	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo ^e	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva ^e	0,1	<0,1	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente
Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	<0,1	Muy frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección ^f	12,9	0	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	12,8	<0,1	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente
Síndrome de lisis tumoral ^g	Desconocida		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15,7	0,5	Muy frecuente

Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	15,6	<0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	<0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	<0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	63,1	<0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno ungueal	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	<0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	<0,1	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

^a La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento total en el estudio CLEOPATRA; del periodo de tratamiento neoadyuvante de los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA; y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY). Además, en la tabla 3 se muestra una RA específica de la vía de administración de Phesgo que se ha notificado en el estudio FEDERICA.

^b En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron pertuzumab + trastuzumab sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron pertuzumab + docetaxel sin trastuzumab.

^c En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y sin exposición previa al pertuzumab pasaron a recibir el pertuzumab y forman parte de los 3344 pacientes tratados con pertuzumab.

^d En esta tabla, indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

^e La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferentes del MedDRA notificados en cada estudio.

^f Observadas con Phesgo únicamente.

^g Identificado en el periodo poscomercialización.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Phesgo

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50% (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,8 % de los tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 1,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y se registraron reacciones relacionadas con la infusión en el 10,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.



Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 12,9% de los pacientes tratados con Phesgo; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo y en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3-4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI-CTCAE) (versión 4).

Alteraciones analíticas

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Pertuzumab y trastuzumab i.v.

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo del placebo frente al 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab).

En el estudio NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab junto con 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que presentó una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCICTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término



preferente de «reducción de la fracción de eyección» según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con pertuzumab y el 66,7 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 2,8 % de los que recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos.

Reacción relacionada con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día de la infusión. En el estudio CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la administración de trastuzumab y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas al pertuzumab. El primer día, cuando solo se administró el pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ($\geq 1,0$ %) en el grupo del pertuzumab fueron: pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ($\geq 1,0$ %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron: fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, el pertuzumab se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

Hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes que recibieron el placebo y del 11,3 % en los tratados con pertuzumab, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron eventos de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con pertuzumab.



En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel presentaron eventos de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total más elevada de hipersensibilidad y de anafilaxia correspondió al grupo tratado con pertuzumab y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

Alteraciones analíticas

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con pertuzumab y los grupos de referencia.

Cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa)

Los pacientes toleraron bien el cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa), no se evidenciaron problemas de seguridad nuevos o de trascendencia clínica, y los EA registrados concordaban con los notificados en el estudio FEDERICA y en estudios anteriores en los que se empleó la administración i.v. de pertuzumab y trastuzumab.

Experiencia poscomercialización

No procede

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.

Pertuzumab intravenoso

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

Se ha evaluado en cinco estudios los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Trastuzumab intravenoso



No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7- desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, los análisis se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

Administración de Phesgo

El tratamiento con Phesgo debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa (i.v.) pueden pasar a recibir Phesgo.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe administrar por vía intravenosa (i.v.).

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama incipiente y el cáncer de mama metastásico.

Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección s.c.	Periodo de observación ^{a, b}
Dosis de carga	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

^a Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.

^b El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido ≥6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

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

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.



Cáncer de mama incipiente (CMi)

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

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

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

Dosis diferidas u omitidas

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada.

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

Reacciones relacionadas con la inyección

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Véase el apartado Advertencias y precauciones para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en menores de 18 años.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de ≥ 65 años de edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de pacientes con disfunción renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo.

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 CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201256657
- Información para prescribir versión CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201256657

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.3.1.2. PHESGO

Expediente : 20195976
Radicado : 20201257160
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 600 mg de Pertuzumab y 600 mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de mama incipiente (CMi):



Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama incipiente;
- el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente con gran riesgo de recidiva.

Cáncer de mama metastásico (CMm):

Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irresecable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.

Contraindicaciones:

Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado casos de disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento <55 % (CMi) o <50 % (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o una exposición previa acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI <50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI antes del tratamiento:	Vigilar la FEVI cada:	Suspender la administración de Phesgo durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores de:		Reanudar la administración de Phesgo después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores de:	
			Cualquiera de:		Cualquiera de:	
Cáncer de mama metastásico ^a	≥50 %	~12 semanas	<40 %	40-45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	>45 %	40-45 % con un descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento
Cáncer de mama incipiente	≥55 % ^b	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	<50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento		Cualquiera de estas opciones	
					≥50 %	Descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento

^a Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)

^b Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de ≥50 % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)

Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta evaluación clínica debe



basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla. Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

Abuso y dependencia del fármaco

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el que se trató a pacientes con cáncer de mama incipiente HER2+ con Phesgo (n = 248) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. (n = 252), en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (≥ 5 %) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron las siguientes:

diarrea, reacción en el lugar de la inyección, reacciones relacionadas con la infusión, astenia, fatiga (cansancio), erupción, fracción de eyección disminuida y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes (≥ 1 %) notificados en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron los siguientes:

neutropenia febril, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, reacción relacionada con la infusión y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab:

alopecia, 77 % frente al 70,2 %; disnea, 10,1 % frente al 4,4 %; y fatiga, 27,8 % frente al 22,6 %.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales (n = 3344):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con CMi pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina (n = 2364).

En la tabla 3 se presentan las RA que se han notificado en asociación al uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el periodo poscomercialización.

Dado que el pertuzumab y el trastuzumab se usan en combinación con quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas notificadas en los ensayos fundamentales con el pertuzumab y el trastuzumab, así como en el periodo poscomercialización^a

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia ^b Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril ^d	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo ^e	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva ^e	0,1	<0,1	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente
Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	<0,1	Muy frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección ^f	12,9	0	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	12,8	<0,1	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente
Síndrome de lisis tumoral ^g	Desconocida		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15,7	0,5	Muy frecuente

Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	15,6	<0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	<0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	<0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	63,1	<0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno ungueal	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	<0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	<0,1	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

^a La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento total en el estudio CLEOPATRA; del periodo de tratamiento neoadyuvante de los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA; y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY). Además, en la tabla 3 se muestra una RA específica de la vía de administración de Phesgo que se ha notificado en el estudio FEDERICA.

^b En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron pertuzumab + trastuzumab sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron pertuzumab + docetaxel sin trastuzumab.

^c En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y sin exposición previa al pertuzumab pasaron a recibir el pertuzumab y forman parte de los 3344 pacientes tratados con pertuzumab.

^d En esta tabla, indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

^e La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferentes del MedDRA notificados en cada estudio.

^f Observadas con Phesgo únicamente.

^g Identificado en el periodo poscomercialización.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Phesgo

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50% (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,8 % de los tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 1,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y se registraron reacciones relacionadas con la infusión en el 10,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.



Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 12,9% de los pacientes tratados con Phesgo; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo y en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3-4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI-CTCAE) (versión 4).

Alteraciones analíticas

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Pertuzumab y trastuzumab i.v.

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo del placebo frente al 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab).

En el estudio NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab junto con 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que presentó una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCICTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término



preferente de «reducción de la fracción de eyección» según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con pertuzumab y el 66,7 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 2,8 % de los que recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos.

Reacción relacionada con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día de la infusión. En el estudio CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la administración de trastuzumab y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas al pertuzumab. El primer día, cuando solo se administró el pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ($\geq 1,0$ %) en el grupo del pertuzumab fueron: pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ($\geq 1,0$ %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron: fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, el pertuzumab se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

Hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes que recibieron el placebo y del 11,3 % en los tratados con pertuzumab, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron eventos de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con pertuzumab.



En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel presentaron eventos de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total más elevada de hipersensibilidad y de anafilaxia correspondió al grupo tratado con pertuzumab y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

Alteraciones analíticas

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con pertuzumab y los grupos de referencia.

Cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa)

Los pacientes toleraron bien el cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa), no se evidenciaron problemas de seguridad nuevos o de trascendencia clínica, y los EA registrados concordaban con los notificados en el estudio FEDERICA y en estudios anteriores en los que se empleó la administración i.v. de pertuzumab y trastuzumab.

Experiencia poscomercialización

No procede

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.

Pertuzumab intravenoso

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

Se ha evaluado en cinco estudios los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Trastuzumab intravenoso



No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7- desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, los análisis se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

Administración de Phesgo

El tratamiento con Phesgo debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa (i.v.) pueden pasar a recibir Phesgo.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe administrar por vía intravenosa (i.v.).

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama incipiente y el cáncer de mama metastásico.

Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección s.c.	Periodo de observación ^{a, b}
Dosis de carga	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

^a Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.

^b El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido ≥6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

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

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.



Cáncer de mama incipiente (CMi)

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

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

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

Dosis diferidas u omitidas

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada.

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

Reacciones relacionadas con la inyección

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Véase el apartado Advertencias y precauciones para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en menores de 18 años.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de ≥ 65 años de edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de pacientes con disfunción renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo.

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 CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201257160
- Información para prescribir versión CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201257160

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.3.2. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.3.2.1. BENLYSTA SUBCUTÁNEO 200 MG / 1 ML

Expediente : 20195304
Radicado : 20201254749
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 200 mg Belimumab en 1 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable



Indicaciones:

BENLYSTA está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

BENLYSTA está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a BENLYSTA.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Reacciones sistémicas relacionadas con la inyección e hipersensibilidad

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Se han observado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda de comienzo retardado. Los pacientes tratados con BENLYSTA deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Pueden ocurrir también reacciones de hipersensibilidad no aguda, de tipo retardada e incluir síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo BENLYSTA. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de BENLYSTA y de placebo. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su médico acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con LES que han recibido farmacoterapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de PML debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA. Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna contra neumococos 23-valente, las respuestas inmunológicas en general a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con LES recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento al momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con LES en tres estudios de preregistro por vía intravenosa controlados con placebo, un estudio por vía subcutánea controlado con placebo y un estudio postcomercialización por vía intravenosa controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a BENLYSTA (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de BENLYSTA subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postcomercialización.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el LES: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común: mayor o igual que 1 en 10
Común: mayor o igual que 1 en 100 y < 1 en 10
No común: mayor o igual que 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior	

Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
Trastornos de la sangre y tejido linfático		Leucopenia	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea y náuseas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades	
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo		Reacciones en el sitio de la inyección **	Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la infusión o con la inyección*	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción sistémica relacionada con la infusión o con la inyección” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección o con la infusión en todos los casos.

**Aplica sólo a la formulación subcutánea

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se ha observado un retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad



aguda de varias horas después de la infusión, y recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas siguientes al tratamiento apropiado.

Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no aguda, de tipo retardada e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia total de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo BENLYSTA y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% mas frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos de pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización con BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia total de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (C-SSRS), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo BENLYSTA y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema, hematoma, prurito, e induración) fueron de severidad leve a moderada. La mayoría no necesitó la suspensión del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con LES, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Las jeringas o los autoinyectores prellenados NO deben usarse para inyección intravenosa. Se recomienda que la primera inyección subcutánea de BENLYSTA se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede aplicarse él mismo la inyección o el cuidador puede administrar BENLYSTA después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer (véase Instrucciones de Uso).

BENLYSTA puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Cuando se inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del cual se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando la terapia de BENLYSTA por vía intravenosa a BENLYSTA por vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa.

Adultos

La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

Niños

BENLYSTA no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de BENLYSTA en este grupo de edad.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal. BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES e insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis

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 GDS16 IPI03 de 16 octubre 2019 allegado mediante radicado No. 20201254749
- Información para prescribir GDS16 IPI03 de 16 octubre 2019 allegado mediante radicado No. 20201254749

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. KYPROLIS

Expediente : 20087826
Radicado : 20201108305 / 20211000216
Fecha : 04/01/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 60mg de Carfilzomib

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones (Del Registro)

TERAPIA COMBINADA

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

Kyprolis como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones (Del Registro)

Nuevas precauciones y advertencias

Toxicidades cardíacas

Luego de la aplicación de Kyprolis, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (por ejemplo, falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con Kyprolis. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3)].

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado [ver dosis y administración (2.1)].

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardíaca clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento [ver uso en poblaciones específicas (7.5)].

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia



renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 11% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda [ver dosis y administración (2.3)].

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario [ver dosis y administración (2.1)]. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT [ver dosis y administración (2.1)].

Toxicidad pulmonar

han ocurrido casos de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis [ver dosis y administración (2.3)].

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3)].

Disnea

Se reportó disnea en 28 de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3), advertencias y precauciones (5.1, 5.4) y reacciones adversas (6.1)].

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el grupo con krd versus 9% en el grupo con RD. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el grupo con kd versus 11% en el grupo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar Kyprolis. Monitorizar la presión arterial de forma regular en



todos los pacientes mientras se administre Kyprolis. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2)].

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el grupo de krd versus el 6% en el grupo lenalidomida/dexametasona (RD). En el estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (VD). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda tromboprolifaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona [ver uso en poblaciones específicas (7.3)].

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión [ver dosis y administración (2)]. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con Kyprolis. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3) y reacciones adversas (6.1)].

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo [ver reacciones adversas (6.1)]. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3)].

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede presentarse hemorragia [ver reacciones adversas (6) y advertencias y precauciones (5.10)].

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3) y reacciones adversas (6.1)].

Microangiopatía trombótica

se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU [ver dosis y administración (2.3)].

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Kyprolis. El SEPR, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (IRM). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben Kyprolis.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del VHB, se debe considerar la profilaxis con antivirales. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Kyprolis deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por VHB antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con Kyprolis después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva



Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que fueron tratados con Kyprolis después de haber recibido, o al estar recibiendo terapia inmunosupresora. Se desconoce la relación causal con Kyprolis.

Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe monitorear a los pacientes para detectar cualquier empeoramiento o aparición de nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que puedan ser indicativos de LMP.

Si se sospecha LMP, los pacientes deben ser remitidos de inmediato a un especialista y se deben iniciar las pruebas de diagnóstico apropiadas. Descontinúe Kyprolis si se confirma el diagnóstico de LMP.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados en un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con Kyprolis (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. Kyprolis en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el ASC causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal [ver uso en poblaciones específicas (7.1)].

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Kyprolis y durante 30 días después de la dosis final.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Kyprolis y durante 90 días después de la dosis final. Si se usa Kyprolis durante el embarazo, o si la paciente queda en embarazo durante el tratamiento con Kyprolis, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014052 emitido mediante Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 9, junio de 2020 allegada mediante radicado No. 20211000216
- Información para Prescribir Versión 9, junio de 2020 allegada mediante radicado No. 20211000216

Nuevas indicaciones

Terapia Combinada

KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona, lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, esta indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma multiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

KYPROLIS como monoterapia esta indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma multiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Nueva dosificación y grupo etario

KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona

En el caso del esquema combinado con daratumumab y dexametasona, administre KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana en una infusión de 30 minutos, como se describe en las tablas 1 y 2 que figuran más adelante.

Una vez a la semana un esquema de 20/70 mg/m² en una infusión de 30 minutos KYPROLIS se administra por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos cada semana durante tres semanas, seguida de un período de descanso de 13 días, como se muestra en la tabla 1. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administre KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en el ciclo 1 el día 1. Si se tolera, aumente la dosis a 70 mg/m² en el día 8 del ciclo 1 y de ahí en adelante. Dexametasona se administra por vía oral o intravenosa a una dosis de 20 mg en los ciclos 1 y 2 los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. En los ciclos 3-6, se toma a una dosis de dexametasona de 20 mg los días 1, 2, 15 y 16 y a una dosis de 40 mg el día 8 y 22. En los ciclos 7 y siguientes, se toma a una dosis de dexametasona de 20 mg los días 1 y 2 y a una dosis de 40 mg los días 8, 15 y 22. Para los pacientes mayores de 75 años, se administran 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS. Por vía intravenosa se administra daratumumab a una dosis de 16 mg/kg de peso corporal real; con una dosis dividida de 8 mg/kg en el ciclo 1 los días 1 y 2.

Administre 16 mg/kg una vez por semana los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, luego cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y luego cada 4 semanas durante los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 1: KYPROLIS una vez a la semana (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

El tratamiento puede continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Para Prescribir de dexametasona y daratumumab para obtener más información sobre estos productos.

Esquema de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante una infusión de 30 minutos KYPROLIS se administra por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas de un período de descanso de 12 días como se muestra en la tabla 2. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administre KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m2 en el ciclo 1 los días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1 y de ahí en adelante.

Se administra una dosis de dexametasona de 20 mg por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa el día 22 de cada ciclo de 28 días. Administre dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Daratumumab se administra por vía intravenosa a una dosis de 16 mg/kg de peso corporal real; con una dosis dividida de 8 mg/kg en el ciclo 1 los días 1 y 2. Se administran 16 mg/kg una vez por semana los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, luego cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y luego cada 4 semanas durante los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 2: KYPROLIS dos veces a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

El tratamiento puede continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable. Consulte la Información para la prescripción de dexametasona y daratumumab para obtener más información sobre estos productos.

KYPROLIS en Combinación con Dexametasona
Para el régimen de combinación con dexametasona sola, administrar KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos como se describe en las Tablas 3 y 4 a continuación.

Régimen una vez a la semana 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra vía intravenosa como una infusión durante 30 minutos, una vez a la semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 13 días, como se muestra en la Tabla 3. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Se toman 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los Días 1, 8 y 15 de todos los ciclos y el Día 22 de los Ciclos 1 a 9. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de KYPROLIS.

Tabla 3: KYPROLIS una vez a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

	Ciclos 2 al 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

	Ciclos 10 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.
Régimen dos veces a la semana 20/56 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 4. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de

tratamiento. Administrar KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de administrar KYPROLIS

Tabla 4: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar KYPROLIS por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 5. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de KYPROLIS los Días 8 y 9. Interrumpir KYPROLIS después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 5: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21										-	-

	Ciclos 2 al 12											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21										-	-

	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

^a KYPROLIS se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

KYPROLIS en Monoterapia

En monoterapia, administrar KYPROLIS por vía intravenosa dos veces por semana como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar KYPROLIS en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos de 20/27 mg/m² dos veces por semana Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de KYPROLIS recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 6). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Tabla 6: KYPROLIS en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos)

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28	
KYPROLIS (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28	
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	
	Ciclos 13 en adelante										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28	
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	

^a Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Nuevas precauciones y advertencias

Toxicidades cardíacas



Luego de la aplicación de KYPROLIS, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (por ejemplo, falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales.

Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con KYPROLIS, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con KYPROLIS. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de KYPROLIS. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender KYPROLIS en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de KYPROLIS con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con KYPROLIS y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes tratados con KYPROLIS.

Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron KYPROLIS en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de KYPROLIS hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y falla respiratoria aguda se han producido en aproximadamente el 2% de los pacientes que reciben KYPROLIS. Además enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir KYPROLIS.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con KYPROLIS siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en 25% de los pacientes tratados con KYPROLIS, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender KYPROLIS en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con KYPROLIS. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el brazo con KRd versus 9% en el brazo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo con Kd versus 11% en el brazo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar KYPROLIS. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre KYPROLIS. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender KYPROLIS y evaluar. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con KYPROLIS. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de KRd versus el 6% en el brazo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo KYPROLIS/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezumib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con KYPROLIS en monoterapia fue de 2%. Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia combinada de KYPROLIS y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con KYPROLIS en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de KYPROLIS. Administrar dexametasona previo a KYPROLIS para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con KYPROLIS. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

KYPROLIS causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con KYPROLIS. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con KYPROLIS. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Puede presentarse hemorragia [ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (2%) durante el tratamiento con KYPROLIS. KYPROLIS puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de KYPROLIS y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con KYPROLIS. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron KYPROLIS. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (IRM). Suspender KYPROLIS si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben KYPROLIS.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del VHB, se debe considerar la profilaxis con antivirales.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con KYPROLIS deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por VHB antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con KYPROLIS después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que fueron tratados con KYPROLIS después de haber recibido, o al estar recibiendo terapia inmunosupresora. Se desconoce la relación causal con KYPROLIS.

Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe monitorear a los pacientes para detectar cualquier empeoramiento o aparición de nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que puedan ser indicativos de LMP.

Si se sospecha LMP, los pacientes deben ser remitidos de inmediato a un especialista y se deben iniciar las pruebas de diagnóstico apropiadas. Descontinúe KYPROLIS si se confirma el diagnóstico de LMP.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados

En un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con KYPROLIS (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezumib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. KYPROLIS en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, KYPROLIS puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el ASC causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal.

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con KYPROLIS. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 30 días después de la dosis final.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 90 días después de la dosis final.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas, se discuten en mayor detalle en la sección *Advertencias y Precauciones*:

- ☐ Toxicidades Cardíacas
- ☐ Falla Renal Aguda
- ☐ Síndrome de Lisis Tumoral
- ☐ Toxicidad Pulmonar
- ☐ Hipertensión Pulmonar
- ☐ Disnea
- ☐ Hipertensión
- ☐ Trombosis Venosa
- ☐ Reacciones a la Infusión
- ☐ Hemorragia y Trombocitopenia
- ☐ Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- ☐ Microangiopatía Trombótica
- ☐ Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- ☐ Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- ☐ Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el trasplante recién diagnosticados

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de 20/56 mg/m² dos veces por semana de KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona (KDd) se evaluó en un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado (CANDOR). Además, se evaluó la seguridad de 20/70 mg/m² una vez por semana de KYPROLIS en combinación con daratumumab en un ensayo abierto no aleatorizado de múltiples cohortes (EQUULEUS).

CANDOR evaluó a pacientes con mieloma múltiple recidivante. El tratamiento del estudio se describe en la sección 12.3. Los pacientes recibieron tratamiento durante una media de 70 semanas en el brazo KDd y 40 semanas en el brazo Kd.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento de estudio aparecieron en 30/308 (10%) pacientes en el brazo KDd en comparación con 8/153 (5%) pacientes en el brazo Kd. La causa de muerte más frecuente que ocurrió en los pacientes (%) en los dos brazos (KDd versus Kd) fue por infecciones 14 (5%) *versus* 4 (3%). Se reportaron reacciones adversas serias en el 56% de los pacientes del brazo KDd y en el 46% de los pacientes del brazo Kd. Las reacciones adversas serias más comunes reportadas en el brazo KDd en comparación con el brazo Kd fueron anemia (2% *versus* 1%), diarrea (2% *versus* 0%), pirexia (4% *versus* 2%), neumonía (12% *versus* 9%), influenza (4% *versus* 1%), sepsis (4% *versus* 1%) y bronquitis (2% *versus* 0%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 ocurrieron en el 82% de los pacientes en el brazo KDd, en comparación con el 74% en el brazo Kd. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentemente reportados (que ocurrieron en el $\geq 10\%$ de los sujetos en cualquiera de los brazos de tratamiento [KDd, Kd]) incluyeron trombocitopenia (24%, 16%), hipertensión (18%, 13,1%), anemia (17%, 14%) y neumonía (13%, 9%).

Tabla 10: Resumen de la Incidencia de Eventos Adversos Surgidos Durante el Tratamiento en los Sujetos (en la Población de Seguridad de los Brazos Kd y KDd)

	Kd (N = 153) n (%)	KDd (N = 308) n (%)
Todos los eventos adversos surgidos durante el tratamiento	147 (96,1)	306 (99,4)
Grado ≥ 3	113 (73,9)	253 (82,1)
Eventos adversos serios	70 (45,8)	173 (56,2)
Eventos adversos fatales	8 (5,2)	30 (9,7)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona
Los eventos adversos surgidos durante el tratamiento se definen como cualquier evento adverso que se produzca después de la administración de la primera dosis y dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de cualquier producto en investigación. Los eventos adversos se codificaron usando *MedDRA* (versión 22,0) y se clasificaron usando *NCI-CTCAE* (versión 4,03).

En los pacientes que recibieron tratamiento de estudio en el brazo KDd, comparado con el brazo Kd, el 47% *versus* 50% tenían 65 años o más y el 9% *versus* 14% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios en el brazo KDd en comparación con el brazo Kd fue de 53% *versus* 40% en pacientes < 65 años de edad, 61% *versus* 50% en pacientes de 65 a 74 años de edad, y 57% *versus* 55% en pacientes $\geq$ de 75 años de edad.

La interrupción de cualquier tratamiento de estudio debido a cualquier reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes en el brazo KDd *versus* 25% en el brazo Kd. Las reacciones más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron la insuficiencia cardíaca (n = 6, 2%) y la fatiga (n = 6, 2%) en el brazo KDd y la insuficiencia cardíaca (n = 3, 2%), la hipertensión (n = 3, 2%) y la falla renal aguda (n = 3, 2%) en el brazo Kd. La interrupción debido al tratamiento con KYPROLIS ocurrió en el 21% de los pacientes en el brazo KDd *versus* 21,6% en el brazo Kd. Las reacciones más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron la insuficiencia cardíaca (n = 6, 2%) y la fatiga (n = 6, 2%) en el brazo KDd y la insuficiencia cardíaca (n = 3, 2%), la hipertensión (n = 3, 2%) y la falla renal aguda (n = 3, 2%) en el brazo Kd. La interrupción debida al tratamiento con daratumumab se

produjo en el 9% de los pacientes del brazo KDd. La reacción más frecuente que llevó a la interrupción fue la neumonía (n = 4, 1%). Las reacciones adversas que aparecieron a una tasa del 10% o más en el brazo KDd y en el brazo Kd se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en el brazo KDd o Kd) (Esquema de 20/56 mg/m2 en combinación con daratumumab y dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KDd (N = 308) n (%)		Brazo Kd (N = 153) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^a	115 (37)	76 (25)	46 (30)	25 (16)
Anemia ^b	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
Neutropenia ^c	45 (15)	28 (9)	15 (10)	9 (6)
Trastorno gastrointestinal				
Diarrea	97 (32)	12 (4)	22 (14)	1 (1)
Náuseas	56 (18)	0 (0)	20 (13)	1 (1)
Vómito	37 (12)	0 (0)	13 (9)	0 (0)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración				
Fatiga	75 (24)	24 (8)	28 (18)	7 (5)
Pirexia	60 (20)	6 (2)	23 (15)	1 (1)
Edema periférico	33 (11)	0 (0)	14 (9)	1 (1)
Astenia	30 (10)	9 (3)	17 (11)	5 (3)
Infecciones e Infestaciones				
Infección de las vías respiratorias ^d	124 (40)	22 (7)	45 (30)	5 (3)
Neumonía	55 (18)	41 (13)	19 (12)	13 (9)
Bronquitis	52 (17)	8 (3)	18 (12)	2 (1)
Influenza	34 (11)	11 (4)	10 (7)	1 (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	50 (16)	6 (2)	15 (10)	2 (1)
Espasmos musculares	36 (12)	2 (1)	18 (12)	2 (1)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KDd (N = 308) n (%)		Brazo Kd (N = 153) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^e	45 (15)	0 (0)	7 (5)	0 (0)
Cefalea	41 (13)	2 (1)	18 (12)	1 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	55 (18)	12 (4)	17 (11)	3 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^f	69 (22)	12 (4)	36 (24)	4 (3)
Tos ^g	63 (21)	0 (0)	32 (21)	0 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^h	94 (31)	54 (18)	43 (28)	21 (14)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

a "Trombocitopenia" incluye el PT disminuido de recuento de plaquetas y el PT de trombocitopenia.

b "Anemia" incluye el PT de anemia, PT disminuido del hematocrito y disminución del PT de hemoglobina.

c "Neutropenia" incluye disminución del PT del recuento de neutrófilos y PT de neutropenia.

d "Infección de las vías respiratorias" incluye PT de infección de las vías respiratorias, PT de infección de las vías respiratorias inferiores, PT de infección de las vías respiratorias superiores y PT de infección viral de las vías respiratorias superiores.

e "Neuropatía periférica" incluye el PT de la neuropatía sensorial periférica y PT de la neuropatía periférica.

f "Disnea" incluye PT de disnea y PT de la disnea de esfuerzo.

g "Tos" incluye PT de la tos productiva, y PT de tos.

h "Hipertensión" incluye PT de la hipertensión, y PT de la crisis hipertensiva.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosis de carfilzomib fueron 41% en el brazo KDd comparado con el 28% en el brazo Kd. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosis de daratumumab fueron del 18% en el brazo KDd.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de la primera dosis de carfilzomib fueron del 13% en el brazo KDd, en comparación con el 1% en el brazo Kd. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosis de daratumumab fueron del 12% en el brazo KDd.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfoma, púrpura trombótica trombocitopénica
 - Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
 - Trastornos del oído y del laberinto: sordera, tinnitus
 - Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
 - Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
 - Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: dolor en el pecho, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, reacciones en el lugar de la infusión, malestar, dolor
 - Trastornos hepatobiliares: colestasis, hiperbilirrubinemia
 - Infecciones e infestaciones: colitis por clostridium difficile, gastroenteritis, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
 - Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
 - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
 - Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesias, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
 - Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
 - Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, eventos embólicos y trombóticos, venosos, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
 - Trastornos vasculares: eventos embólicos y trombóticos, venosos, rubor, hipotensión
- Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La tabla 12 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3 - 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ en los brazos KDd para pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 12: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3-4 ($\geq 10\%$ en los brazos KDd o Kd) en un esquema de 20/56 mg/m2 en combinación con daratumumab y dexametasona

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KDd (N = 308) n (%)	Kd (N = 153) n (%)
Disminución de hemoglobina	28 (9)	20 (13)
Disminución de linfocitos	177 (58)	56 (37)
Disminución de neutrófilos	31 (10)	13 (9)
Disminución de plaquetas	59 (19)	16 (11)
Disminución de leucocitos	58 (19)	14 (9)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

Cuando KYPROLIS se administra en combinación con daratumumab, consulte la información de prescripción de daratumumab para obtener información adicional sobre los riesgos que se aplican al uso de la combinación.

EQUULEUS evaluó a pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios al tratamiento. El tratamiento del estudio se describe en [ver estudios clínicos (12.3)]. Los pacientes recibieron tratamiento por una duración media de 19,8 meses. Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de cualquier tratamiento de estudio se produjeron en 3/85 (4%) pacientes, quienes murieron por deterioro de la salud física general, falla orgánica múltiple secundaria a la aspergilosis pulmonar y progresión de la enfermedad. Se notificaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron la neumonía (5%), la infección de las vías respiratorias superiores (5%), la influenza (4%), el carcinoma de células basales (5%), el deterioro de la salud física general (4%) y la hipercalcemia (4%). En los pacientes que recibieron tratamiento en estudio, el 58% tenían 65 años o más y el 9% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 36% en los pacientes < 65 años de edad, del 59% en los pacientes de 65 a 74 años de edad y del 50% en los pacientes ≥ de 75 años de edad.

La interrupción de cualquier tratamiento de estudio debido a cualquier reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes. La reacción más frecuente que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2, 2%). La interrupción debido al tratamiento con KYPROLIS se produjo en el 19% de los pacientes. La reacción más común que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2, 2%). La interrupción debido al tratamiento con daratumumab se produjo en el 8% de los pacientes. Las reacciones adversas que se produjeron a una tasa del 10% o más se presentan en la tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en el brazo KDd) (esquema de 20/70 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	KDd (N = 85) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^a	58 (68)	27 (32)
Anemia ^b	44 (52)	18 (21)
Neutropenia ^c	26 (31)	18 (21)
Linfopenia ^d	25 (29)	21 (25)
Trastorno gastrointestinal		
Náuseas	36 (42)	1 (1)
Vómito	34 (40)	1 (1)
Diarrea	32 (38)	2 (2)
Estreñimiento	14 (17)	0 (0)
Dolor abdominal ^e	10 (12)	1 (1)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Astenia	36 (42)	13 (15)
Pirexia	31 (37)	1 (1)
Fatiga	14 (17)	3 (4)
Edema periférico	12 (14)	0 (0)
Infecciones e Infestaciones		
Infección de las vías respiratorias ^f	45 (53)	3 (4)
Bronquitis	16 (19)	0 (0)
Nasofaringitis	15 (18)	0 (0)
Influenza	14 (17)	3 (4)
Gastroenteritis	12 (14)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	21 (25)	0 (0)
Espasmos musculares	12 (14)	0 (0)
Dolor torácico musculoesquelético	10 (12)	0 (0)

Reacciones adversas por sistema corporal	KDd (N = 85) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3
Mialgia	10 (12)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	23 (27)	1 (1)
Neuropatía periférica ^g	12 (14)	0 (0)
Mareo	9 (11)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	28 (33)	4 (5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^h	31 (37)	3 (4)
Tos ⁱ	28 (33)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Hipertensión ^j	28 (33)	17 (20)
Eventos embólicos y trombóticos, venosos ^k	9 (11)	2 (2)

K = carfilzomib, D = daratumumab, d = dexametasona

^a 'Trombocitopenia' incluye el PT disminuido del recuento de plaquetas y el PT de trombocitopenia.
^b 'Anemia' incluye el PT de anemia, el PT disminuido del hematocrito y el PT disminuido de la hemoglobina.
^c 'Neutropenia' incluye el PT disminuido del recuento de neutrófilos y el PT de neutropenia.
^d 'Linfopenia' incluye el PT disminuido del recuento de linfocitos y el PT de linfopenia.
^e 'Dolor abdominal' incluye el PT de dolor abdominal y PT de dolor abdominal superior.
^f 'Infección de las vías respiratorias' incluye el PT de infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias inferiores, el PT de infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores.
^g 'Neuropatía periférica' incluye el PT de neuropatía sensorial periférica y PT de neuropatía periférica.
^h 'Disnea' incluye el PT de disnea y el PT de la disnea de esfuerzo.
ⁱ 'Tos' incluye el PT de tos productiva y PT de tos.
^j 'Hipertensión' incluye PT de hipertensión y PT de crisis hipertensiva.
^k 'Eventos embólicos y trombóticos, venosos' incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidades, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosis de carfilzomib fueron del 53%. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosis de daratumumab fueron del 19%.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de la primera dosis de carfilzomib fueron del 11%. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente de la primera dosis de daratumumab fueron del 9%.

- Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%
- ☐ Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, microangiopatía trombótica
 - ☐ Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia
 - ☐ Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus

- ☐ Trastornos oculares: cataratas
- ☐ Trastornos gastrointestinales: dispepsia, dolor dental
- ☐ Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: dolor de pecho, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, malestar, síndrome de disfunción multiórgánico, dolor
- ☐ Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia
- ☐ Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad a los medicamentos
- ☐ Infecciones e infestaciones: colitis por clostridium difficile, neumonía, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario
- ☐ Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia
- ☐ Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético
- ☐ Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, parestesia
- ☐ Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- ☐ Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, disfunción renal
- ☐ Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, eventos embólicos y trombóticos, venosos, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, hipertensión pulmonar, sibilancias
- ☐ Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- ☐ Trastornos vasculares: rubor, hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La tabla 14 describe las Alteraciones de los exámenes de laboratorio grados 3 – 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ para los pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 14: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3-4 ($\geq 10\%$ en el brazo KDd) (Esquema de 20/70 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KDd (N = 85) n (%)
Disminución de hemoglobina	16 (19)
Disminución de linfocitos	51 (60)
Disminución de neutrófilos	19 (22)
Disminución de plaquetas	28 (33)
Disminución de leucocitos	25 (29)

K= KYPROLIS, D=daratumumab y d=dexametasona
Consulte la información completa sobre la prescripción de daratumumab para obtener más información sobre la experiencia en términos de la seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en un estudio abierto, aleatorizado, en pacientes con mieloma múltiple en recaída. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en Estudios Clínicos

(12.1). La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos en el brazo KRd y de 14 ciclos en el brazo Rd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd ocurrieron en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia con Rd. Las causas más comunes de muerte de pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), eventos cardíacos 10 (3%) versus 9 (2%), y otros eventos adversos 23 (6%) versus 22 (6%). En el brazo KRd, 65% de los pacientes reportaron eventos adversos serios, frente a 57% de los pacientes en el brazo Rd. Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados en el brazo KRd, comparado con el brazo Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%) y embolia pulmonar (3% versus 2%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 47% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 57% en pacientes < 65 años, 73% en pacientes de 65 a 74 años y 81% en pacientes ≥ 75 años [ver Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (7.5)].

En el brazo KRd se interrumpió el tratamiento debido a cualquier evento adverso en 33% de los pacientes, versus 30% en el brazo Rd. Los eventos adversos que conllevaron a la suspensión del tratamiento con KYPROLIS ocurrieron en el 12% de los pacientes y los eventos más frecuentes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus 4% en el brazo Rd.

Eventos Adversos Comunes (≥ 10%)

En la Tabla 15 se presentan los eventos adversos que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor durante los primeros 12 ciclos de terapia en el brazo KRd.

Tabla 15: Eventos adversos mas comunes (≥ 10% en el brazo KRd) que ocurrieron durante los ciclos 1–12 (régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392) n (%)		Brazo Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema Periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Respiratorio Superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos Musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392) n (%)		Brazo Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatías Periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				
Eventos Embólicos y Trombóticos Venosos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías Periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Eventos embólicos y trombóticos incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, extremidad con trombosis venosa, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

^f Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

En el brazo KRd 274 pacientes (70%) recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No existieron nuevos EAs clínicamente relevantes que aparecieran en ciclos de tratamiento posteriores.

- Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 10%
- ☐ Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, linfopenia
 - ☐ Trastornos cardíacos: paro cardíaco, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico
 - ☐ Trastornos del oído y del laberinto: hipoacusia, tinnitus
 - ☐ Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
 - ☐ Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
 - ☐ Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: escalofríos, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
 - ☐ Infecciones e infestaciones: colitis por Clostridium difficile, influenza, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral
 - ☐ Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
 - ☐ Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, mialgia
 - ☐ Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia
 - ☐ Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirios
 - ☐ Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal
 - ☐ Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
 - ☐ Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito
 - ☐ Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron durante los Ciclos 1-12 con una diferencia significativa ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipopotasemia e hipofosfatemia.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 16 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo KRd, en pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 16: Alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 ($\geq 10\%$ en el brazo KRd) en los Ciclos 1-12 (régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Aumento de glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

Experiencia de seguridad con KYPROLIS en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.)

ENDEAVOR evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en *Estudios Clínicos*. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el brazo Kd dos veces por semana de 20/56 mg/m² y 27 semanas en el brazo Vd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Kd ocurrieron en 32/463 (7%) de los pacientes comparado con 21/456 (5%) de los pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Vd. Las causas de muerte en los pacientes (%) de los dos brazos (Kd *versus* Vd) incluyeron eventos cardíacos 4 (1%) *versus* 5 (1%), infecciones 8 (2%) *versus* 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) *versus* 4 (1%), pulmonares 3 (1%) *versus* 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) *versus* 0 (0%) y otros eventos adversos 9 (2%) *versus* 2 (< 1%). Se reportaron eventos adversos serios en 59% de los pacientes en el brazo Kd y 40% de los pacientes en el brazo Vd. En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue el evento adverso serio más frecuentemente reportado (8% *versus* 9%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 52% tenía 65 años o más y el 17% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 54% en pacientes <65 años, 60% en pacientes de 65 a 74 años y 69% en pacientes ≥ 75 años. La interrupción debido a cualquier evento adverso ocurrió en el 29% del brazo Kd *versus* 26% en el brazo Vd. El evento que

más frecuentemente conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardíaca en el brazo Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 11% en el brazo Kd *versus* el 3% en el brazo Vd.

Reacciones adversas frecuentes (≥ 10%)

Los eventos adversos en los primeros 6 meses de terapia que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en el brazo Kd se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17: Eventos adversos más frecuentemente reportados (≥ 10% en el brazo Kd) que ocurrieron en los meses 1-6 (régimen de 20/56 mg/m² en combinación con Dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463) n(%)		Vd (N = 456) n(%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	127 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náuseas	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Respiratorio Superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463) n(%)		Vd (N = 456) n(%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.
^a Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.
^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.
^c Ver *Estudios Clínicos (12.2)*.
^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.
^e Tos incluye tos y tos productiva.
^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica > Grado 2 en el brazo con Kd fue 7% (IC de 95%: 5, 9) versus 35% (IC de 95%: 31; 39) en el brazo de Vd.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia de < 10%

- ❑ Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
- ❑ Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia
- ❑ Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- ❑ Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- ❑ Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- ❑ Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- ❑ Trastornos hepato biliares: colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia
- ❑ Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al medicamento
- ❑ Infecciones e infestaciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección en el tracto urinario, infección viral
- ❑ Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- ❑ Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia
- ❑ Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior
- ❑ Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- ❑ Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: síndrome de distrés respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 18 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3-4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 18: Alteraciones de los exámenes de laboratorio ($\geq 10\%$) Grado 3-4 en los meses 1-6 (régimen 20/56 mg/m² en combinación con dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (39)
Ácido úrico incrementado	244 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fósforo	74 (16)	61 (13)
Disminución de la depuración de creatinina ^a	65 (14)	49 (11)
Aumento del potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.

^a Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W. evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario [ver Estudios clínicos]. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en el brazo Kd de 20/27 mg/m² de dos veces por semana de A.R.R.O.W.. El perfil de seguridad para el régimen de Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana fue similar al régimen de Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas en los 30 días siguientes al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes que se presentaron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), choque séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%). Se notificaron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd de 20/27 mg/m². En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa seria informada con mayor frecuencia (8% versus 7%). En los pacientes tratados con Kd de 20/70 mg/m² una vez a la semana, el 57% tenía 65 años o más y el 19% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 37% en pacientes < 65 años, 50% en pacientes de 65 a 74 años y 44% en pacientes ≥ 75 años. La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² versus 12% en el brazo Kd de 20/27 mg/m². La reacción más común que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 3,8% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus el 5,1% en el brazo Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Reacciones adversas comunes ($\geq 10\%$)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o más en cualquiera de los brazos Kd se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en cualquiera de los brazos Kd)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd de 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia ^a	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
Trombocitopenia ^b	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
Neutropenia ^c	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
Náuseas	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Pirexia	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
Fatiga	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
Astenia	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
Edema periférico	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
Neumonía	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
Bronquitis	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^e	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
Disnea ^f	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^b Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.

^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.



Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de < 10%

- ☐ Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica
- ☐ Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- ☐ Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- ☐ Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- ☐ Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómito
- ☐ Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (que incluye inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- ☐ Trastornos hepatobiliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia
- ☐ Infecciones e infestaciones: colitis por *Clostridium difficile*, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral
- ☐ Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- ☐ Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia

- ☐ Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica
- ☐ Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- ☐ Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- ☐ Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
- ☐ Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea.
- ☐ Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.

Experiencia de seguridad en pacientes con mieloma múltiple que recibieron KYPROLIS en monoterapia

La seguridad de KYPROLIS se evaluó en estudios clínicos en los que se administró KYPROLIS en monoterapia a 598 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario, iniciando con una dosis de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y aumentando a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1 o el Día 1 del Ciclo 2. La premedicación con dexametasona 4 mg fue requerida antes de cada dosis del Ciclo 1, y fue opcional para los ciclos posteriores. La mediana de la edad de los pacientes fue 64 años (rango de 32–87). Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1-20) regímenes previos. De los pacientes, el 57% aproximadamente eran hombres. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango de 1–35).

Se reportaron reacciones adversas serias, en el 50% de los pacientes del conjunto de estudios con KYPROLIS en monoterapia (n = 598). Las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (8%), falla renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), falla cardíaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%). En pacientes que recibieron KYPROLIS, el 49% tenía 65 años

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

o más, mientras que el 16% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue de 44% en los pacientes < 65 años, 55% en pacientes entre 65 y 74 años y 56% en pacientes ≥ 75 años.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días de la última dosis de KYPROLIS ocurrió en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron KYPROLIS como monoterapia. Estos eventos adversos se relacionaron con trastornos cardiacos en 10 pacientes (2%), infecciones en 8 pacientes (1%), trastornos renales en 4 pacientes (< 1%) y otros eventos adversos en 8 pacientes (1%). En un ensayo aleatorizado que comparaba KYPROLIS en monoterapia *versus* corticoesteroides con opción a ciclofosfamida por vía oral para pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, la mortalidad fue mayor entre los pacientes que recibieron KYPROLIS comparado con el brazo control en el subgrupo de 48 pacientes de ≥ 75 años de edad. La causa más común de interrupción debido a eventos adversos fue la falla renal aguda (2%). Los eventos adversos comunes que ocurrieron a una tasa de 20% o superior con KYPROLIS en monoterapia se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20: Reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥ 20%) con KYPROLIS en monoterapia

Reacciones Adversas	20/27 mg/m ² por infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier Grado n (%)	Grado 3 - 5 n (%)
Fatiga	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	202 (34)	21 (4)
Pirexia	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	220 (37)	152 (25)
Náuseas	211 (35)	7 (1)
Anemia	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	85 (14)	73 (12)
Insomnio	75 (13)	0
Mareo	64 (11)	5 (1)
Diarrea	160 (27)	8 (1)
Aumento de creatinina en sangre	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.
^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.
^c Tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 20%

- ☐ Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia

- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: astenia, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Trastornos hepatobiliares: falla hepática
- Infecciones e infestaciones: bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético en el pecho, mialgia, dolor en las extremidades
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos, venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron a una incidencia > 1% incluyeron neutropenia febril, paro cardíaco, falla cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal, edema pulmonar e hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio
En la Tabla 21 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa > 10% en pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia.

Tabla 21: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3–4 (> 10%) (en monoterapia)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KYPROLIS 20/27 mg/m ² (N = 598) n (%)
Disminución de plaquetas	184 (31)
Disminución de linfocitos	151 (25)
Disminución de hemoglobina	132 (22)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	71 (12)
Disminución de sodio	69 (12)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	67 (11)



Experiencia posmercadeo

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en la experiencia posmercadeo con KYPROLIS. Debido que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: cardiomiopatía, síndrome hemolítico urémico (SHU), perforación gastrointestinal, pericarditis, edema laríngeo y coriorretinitis causada por citomegalovirus y obstrucción intestinal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el concepto del Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud, teniendo en cuenta que el balance riesgo-beneficio para el producto de la referencia en la asociación propuesta no es favorable considerando que en los datos obtenidos en el estudio CANDOR, se evidencia que:

1. Si bien hay diferencias en el tiempo de supervivencia libre de progresión, no hay datos maduros de sobrevida global.
2. El análisis de calidad de vida no muestra ventajas en la asociación propuesta con relación al brazo comparador
3. Hay marcadas diferencias en eventos adversos, incluidos severos, en la asociación propuesta (terapia triple) vs. el brazo comparador.

3.4.1.2. PURINETHOL 50 MG

Expediente : 46262
Radicado : 20191185049 / 20211005825
Fecha : 15/01/2021
Interesado : Aspen Labs S.A. de C.V., Mexico

Composición:
Cada tableta contiene 50 mg de Mercaptopurina

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones: (Del Registro)
Coadyuvante en el tratamiento de leucemia aguda, leucemia crónica mielocítica.

Contraindicaciones: (Del Registro)
Hipersensibilidad al medicamento, leucemia crónica linfocítica, enfermedad de Hodking, y tumores sólidos, leucopenia secundaria a otros citostáticos.

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014054 emitido mediante Acta 13 del 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211005825
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211005825

Nuevas indicaciones

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

Nuevas precauciones o advertencias

Puri-nethol® es un agente citotóxico activo que sólo debe usarse bajo las indicaciones de médicos experimentados en la administración de este tipo de agentes.

Posible confusión de mercaptamina (cisteamina) por similitud de nombres.

La inmunización con alguna vacuna elaborada con microorganismos vivos posee el potencial de ocasionar una infección en los anfitriones inmunodeficientes. Por tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

No se aconseja la coadministración de ribavirina y PURINETHOL®. La ribavirina puede reducir la eficacia e incrementar la toxicidad de la 6-mercaptopurina (véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 del 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, 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, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20211005825**
- **Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211005825**

Nuevas indicaciones:

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

Nuevas precauciones o advertencias

Puri-nethol® es un agente citotóxico activo que sólo debe usarse bajo las indicaciones de médicos experimentados en la administración de este tipo de agentes.

Posible confusión de mercaptamina (cisteamina) por similitud de nombres.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inmunización con alguna vacuna elaborada con microorganismos vivos posee el potencial de ocasionar una infección en los anfitriones inmunodeficientes. Por tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

No se aconseja la coadministración de ribavirina y PURINETHOL®. La ribavirina puede reducir la eficacia e incrementar la toxicidad de la 6-mercaptopurina (véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**3.4.1.3. VIACORAM 3,5mg / 2,5mg
VIACORAM 7mg / 5mg**

Expediente : 20102632 / 20113661
Radicado : 20201032825 / 20211008402
20201032834 / 20211008394
Fecha : 21/01/2021
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)

Nuevas 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,
- insuficiencia renal grave,
- antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un IECA,
- angioedema hereditario o idiopático,
- segundo y tercer trimestres de embarazo,
- hipotensión grave,
- shock, incluyendo shock cardiogénico,
- obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto),
- insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio,
- uso concomitante con aliskireno por pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF <60 ml/min.1,73 m²),
- estenosis bilateral grave de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un único riñón funcional,
- uso concomitante con sacubitril/valsartán.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias especiales

Después de la administración concomitante de inductores del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. por lo anterior, la presión arterial debe ser monitoreada y la regulación de la dosis considerada durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hypericum perforatum).

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 (ver sección 4.8). esto puede producirse en 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.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema. el tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán. el uso concomitante con otros inhibidores de nep (por ejemplo, racecadotril) e inhibidor de la eca también puede aumentar el riesgo de angioedema. por lo tanto, se necesita una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de nep (por ejemplo, racecadotril) en pacientes tratados con perindopril.

Uso concomitante con inhibidores de mtor (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus):



El riesgo de angioedema (ej. hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) puede estar aumentado en los pacientes que tomen de forma concomitante un tratamiento con inhibidores de mtor (ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus).

Reacciones anafilácticas durante aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con inhibidores de la eca 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

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados simultáneamente con un inhibidor de la eca. en estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

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 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 (TGF < 60 ml/min.1,73 m2).

Aldosteronismo primario:



generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. por ello, no se recomienda el uso de este medicamento.

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.

Lactancia:

Un estudio clínico evidenció que el amlodipino se transfiere a la leche materna. la decisión sobre continuar o interrumpir la lactancia materna, o continuar vs interrumpir el tratamiento con amlodipino debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo/beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento con amlodipino para la madre.

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.

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.

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 cardiaca 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 intolerancia hereditaria a galactosa, con deficiencia total de lactasa, o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia: viacoram no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. viacoram está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.



Viacoram no está recomendado durante la lactancia. por tanto, se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con viacoram teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

Embarazo:

Relacionadas con perindopril:

No se recomienda el uso de los ieca durante el primer trimestre del embarazo. el uso de los ieca está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la eca durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. a menos que se considere esencial continuar el tratamiento con ieca, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben 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 ieca y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ieca durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a ieca a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con iecas deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Relacionado con amlodipino:

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en la especie humana.

En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas. el uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia:

Relacionado con perindopril:

No se recomienda el uso de perindopril durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

Relacionado con amlodipino:

Amlodipino se excreta en la leche materna. la proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartil del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

La decisión sobre si continuar/abandonar la lactancia o continuar/abandonar el tratamiento con amlodipino debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con amlodipino para la madre.



Fertilidad:

Relacionadas con perindopril:

No se ha apreciado ningún efecto sobre la función reproductora o la fertilidad.

Relacionadas con amlodipino:

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. en un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han efectuado estudios sobre los efectos de viacoram sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria.

El perindopril y el amlodipino pueden influir de forma leve o moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. si el paciente sufre mareos, cefalea, fatiga, cansancio o náuseas, puede alterarse su capacidad de reacción.

Se recomienda cautela con viacoram, sobre todo al iniciar el tratamiento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012255 / 2020012271 respectivamente, emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones

Nuevas indicaciones:

Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial para adultos o para el tratamiento de la hipertensión en pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado a dosis fijas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en respuesta al concepto del Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.14, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de modificación de indicaciones, pues la argumentación presentada por el interesado no desvirtúa el concepto de la Sala. A la luz del estado del arte es claro que algunos pacientes hipertensos se podrían beneficiar con iniciar tratamientos con el uso de dos antihipertensivos simultáneamente, adicional a las medidas no farmacológicas; sin embargo, desde una perspectiva farmacológica, la Sala considera que es más racional hacer titulación individual con la administración por separado de cada principio activo previo a la administración de la asociación a dosis fija.

**3.4.1.4. LYNPARZA® 150 mg
LYNPARZA® 100 mg**

Expediente : 20124752 / 20142204
Radicado : 20201170316 / 20201219840
20201213196 / 20201225542

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 30/11/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

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

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

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

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Doc ID-003944969 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20201219840 / 20201225542 respectivamente para cada concentración
- Información para prescribir Clave 2-2020 allegado mediante radicado No. 20201219840 / 20201225542 respectivamente para cada concentración

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

Linparza en combinación con bevacizumab está indicado para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que estén en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

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

Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza esa indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino.

Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homologa (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y método de administración

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

- Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homologa, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

- Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

- Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

- Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada

por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

- Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR

(mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homologa (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

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

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

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de



enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

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

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

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

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

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

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

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

Coadministración con inhibidores de CYP3A

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

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

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

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

Método de administración

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

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

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SDM/LMA varió de < de 6 meses a > de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino.

Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

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

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera

tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2901 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

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

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	-
	Dermatitis ^a	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes

	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

* como se observo en el contexto pos-marketing.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con



tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece $< 1,5\%$ a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

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

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

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

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio dobleciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

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

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala encuentra que para la indicación de olaparib “en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Falopio, o peritoneal primario que estén en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab.”, el interesado presenta los resultados interinos del estudio PAOLA-1, en el cual se evidencia un incremento en la sobrevida libre de progresión (PFS), que no se manifiesta en mejoras en la calidad de vida y sobrevida global (OS), los datos no muestran tan siquiera una tendencia en este sentido, con una madurez del 25.9%, el HR para OS es de 1.01. El interesado debe explicar esta disociación entre PFS y sobrevida global. Asimismo, el interesado debe explicar que una proporción similar de eventos adversos grado 3 se acompaña de una notoria mayor frecuencia de discontinuación del tratamiento, 20.4% de las pacientes que recibieron olaparib vs. 5.6% de las pacientes que recibieron placebo, diferencia que tampoco se manifiesta en diferencias en calidad de vida. La Sala considera prudente contar con datos más maduros del estudio PAOLA-1 que permitan evidenciar el real beneficio en calidad de vida y sobrevida global en las pacientes que recibieron olaparib en comparación con las que recibieron placebo, para poder establecer el balance beneficio-riesgo de manera adecuada.

Con relación a la indicación de olaparib “como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación”, el interesado allega resultados del estudio PROfound, en el cual se evidencia un importante efecto en PFS radiológica (PFSr) y una clara tendencia en mejora de OS y calidad de vida en comparación con los pacientes que recibieron el medicamento de elección del médico tratante (abiraterona o enzalutamida). Por tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para esta indicación.

Con relación a la indicación de olaparib para tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino, el interesado allega resultados del estudio POLO, en el cual se evidencia un efecto en PFS (7.4 vs. 3.8 meses), sin embargo, los resultados finales de sobrevida global (Goland 2021) no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa (19.0 vs. 19.2 meses con respecto a placebo); tampoco se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida. Por tanto, la Sala considera que se requiere evidencia clínica adicional que demuestre un efecto favorable de olaparib bien sea en calidad de vida y sobrevida global en pacientes con adenocarcinoma metastásico de páncreas en quienes haya fracasado la primera línea de tratamiento.

3.4.1.5. REVLIMID® 5, 10, 15, 25 mg

Expediente : 19999701 / 19999700 / 19999773 / 19999772
Radicado :
20191198774 / 20191204427 / 20211018709
20191198779 / 20191204434 / 20211017564
20191198786 / 20191204437 / 20211017655
20191198794 / 20191204438 / 20211010338
Fecha : 05/02/2021
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada capsula dura contiene 5 mg de Lenalidomida

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones:

Toxicidad embrionaria y fetal

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

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

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

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

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

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

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben Revlimid y por hasta 28 días después de discontinuar Revlimid, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman Revlimid no deben donar espermatozoides.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Donación de sangre:

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

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

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

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

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

Toxicidad hematológica

Revlimid puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

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

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

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

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

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224)

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tromboembolia venosa y arterial

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

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

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

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

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

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

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

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

Segundas neoplasias primarias

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

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

Hepatotoxicidad

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

Reacciones alérgicas

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones de llamarada en tumor

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

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

Alteración de la movilización de células madre

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

Infección con o sin neutropenia

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

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Cataratas

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

Trastornos tiroideos

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

Neuropatía periférica

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de riesgo

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

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

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



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

Uso en madres en período de lactancia

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

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

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

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

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



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

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

Mujeres en edad reproductiva y hombres

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

Mujeres

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

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

Hombres

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

Insuficiencia renal

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a las dosis de inicio de Revlimid para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012846, 2020013558, 2020013493 y 2020013494 respectivamente, emitido mediante Acta No. 13 de 2020 numeral 3.4.1.2, 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
- Inserto allegado mediante respuesta a auto
- Información para Prescribir allegada mediante respuesta a auto

Nuevas indicaciones

Mieloma múltiple:

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

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

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

Síndromes Mielodisplásicos

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética por delección del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

Linfoma Folícular (LF)

En combinación con Rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folícular (LF) tratado anteriormente.

Linfoma de la zona marginal (LZM)

En combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de la zona marginal (LZM) tratado anteriormente.

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Mieloma Múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

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

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta laprogresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid.

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

Tratamiento inicial: Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona.

El tratamiento con Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es <1.0 x 10⁹ / L, y / o los recuentos de plaquetas son <50 x 10⁹ / L.

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

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

La dosis recomendada de dexametasona es
a) 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, O
b) 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días o seis ciclos de 28 días (24 semanas de tratamiento inicial).

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

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

o

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

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

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

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

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

Tabla 9: Ajuste de dosis por toxicidades hematológicas para MM

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

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

Etapas de la reducción de la dosis	
	Lenalidomida
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	5 mg día por medio

Trombocitopenia	
Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a < 30000 /mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.
Vuelven a ≥ 50000 mc/L	Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 30000/mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.
Vuelven a ≥ 50000 /mcL	

Neutropenia	
Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a < 500/mcL o neutropenia febril (fiebre ≥ 38.5°C y ANC < 1000/mcL)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente
Vuelven a ≥ 1000/mcL	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 500/ mcL o neutropenia febril	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.
Vuelven a ≥ 1000/mcL	

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

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica (ANC $\geq$ 1000/mcl y/o recuento de plaquetas $\geq$ 75.000/mcl). La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

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

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 30.000/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$	Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.

Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a $\geq$ 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)
Neutropenia en MM

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 500/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, hacer un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq$ 500/mcL	Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a $\geq$ 500/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Otras toxicidades en MM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con Revlimid, suspender el tratamiento y reiniciar según el criterio del médico en el próximo nivel de dosis más bajo cuando se resuelva la toxicidad a grado menor e igual que 2.

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

Síndromes mielodisplásicos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

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

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD: (ver Tabla 11)

Posología recomendada para linfoma folicular o linfoma de la zona marginal

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 20 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días por un máximo de 12 ciclos en combinación con rituximab. Para ajustar la dosis debido a toxicidad ocasionada por rituximab véase la información sobre prescripción del producto.

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

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

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

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

Otras toxicidades grados 3/4 en LF o LZM

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

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en LF o LZM

(ver tabla 11)

Dosis inicial para insuficiencia renal

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

Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

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

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

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

Terapia de combinación con Revlimid para LF o para LZM: para pacientes con CLcr 30 a 60 ml/min, considerar la escalada de la dosis de Revlimid a 15 mg después de dos ciclos si el paciente tolera la terapia.

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. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 : BAVENCIO®

Expediente : 20131917
Radicado : 20201252017
Fecha : 24/12/2020
Interesado : MERCK S.A.

Composición:
Cada ml de solución contiene 20 mg de avelumab

Forma farmacéutica: concentrado para solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)



indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia. el tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias:

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides.

Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune).

Neumonitis inmunitaria.

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. la neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica. se deben administrar corticoesteroides para eventos grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria grado ≥ 3 o grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria.

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab. los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. se deben administrar corticoesteroides para eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria grado ≥ 3 .

Colitis inmunitaria.

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab. los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. los corticosteroides se deben administrar para eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides). Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de grado 2 o grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente grado 3.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmunitarias.

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo / hipertiroidismo).

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos.

Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de grado ≥ 3 .

Insuficiencia suprarrenal.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día. Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de grado ≥ 3 .

Diabetes mellitus tipo 1.

Avelumab puede provocar diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética. los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I.

Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 .

El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis grado 2 o mayor, avelumab se debe suspender para nefritis grado 2 o grado 3 hasta que se haya resuelto a grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune.

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, y síndrome guillain-barré. para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas.

Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. el tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune grado 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión.



Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab. los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente. En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (grado 1) o moderada (grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol 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 y advertencias
- Reacciones Adversas
- Inserto versión Basado en CCDS 6.1 - v Apr2020 15 allegado mediante Radicado No. 20201252017

Nuevas indicaciones

“Carcinoma de Células de Merkel

Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia.

El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Carcinoma Urotelial (UC)

Bavencio® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial (UC) localmente avanzado o metastásico que no han progresado con quimioterapia de primera línea basada en platinos.”

Nueva dosificación y grupo etario

Dosis y administración

Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre- medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

Dosificación

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La administración de Bavencio® debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección 6.

Tabla 1. Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente.
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	Discontinuar permanentemente.
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Discontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema	Para cualquiera de los siguientes: - Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

inmunológico (incluyendo miocarditis, pancreatitis miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/ síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba.	
	Para cualquiera de los siguientes: - Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) - Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune - Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas - Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o más.	Discontinuar permanentemente.

*Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

Poblaciones especiales Personas de edad avanzada
No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Insuficiencia renal
No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 12).

Insuficiencia hepática
No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 12).

Administración
Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.
Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.
La perfusión de Bavencio® no debe ser administrada como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

Nuevas precauciones o advertencias

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.



Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

Neumonitis inmunitaria

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente (ver sección 4).

Hepatitis inmunitaria

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado ≥ 3 (ver sección 4).

Colitis inmunitaria

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3 (ver sección 4).

Endocrinopatías inmunitarias

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 (ver sección 4).

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 (ver sección 4).

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo 1. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del

corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4 (ver sección 7).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente (ver sección 4).

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

Nuevas reacciones adversas

La seguridad de avelumab, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070- 001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88) y en el estudio B9991001, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico irresecable cuya enfermedad no había progresado con quimioterapia de inducción basada en platino de primera línea (N = 344).

Carcinoma de células de Merkel

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en $\geq 10\%$ pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.

Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Carcinoma urotelial

La tabla 3 describe las reacciones adversas notificadas en 344 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que reciben 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas más los mejores cuidados de soporte (BSC) en el estudio B9991001.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con una frecuencia del 10% o más en pacientes que reciben avelumab más BSC y con una incidencia mayor que en el brazo BSC (diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [todos Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) en estudio B9991001.

Reacciones adversas	Avelumab más BSC (N = 344) (fecha de cierre: oct-2019)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	12	0.3
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	17	0.6
Constipación	16	0.6
Nausea	16	0.3
Vómito	13	1.2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	18	1.7
Astenia	16	0
Pirexia	15	0.3
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario	17	4.4
Lesión, Envenenamientos y Complicaciones del procedimiento		
Reacción relacionada con la perfusión	10	0.9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	14	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	16	1.2
Artralgia	16	0.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13	0.3
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	17	0.3
Erupción	12	0.3

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab (N = 344) más BSC en el estudio B9991001. Estas reacciones adversas se han incluido debido a su seriedad o significancia clínica con base en la evaluación médica de la posible relación causal.

Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario basadas en una revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis autoinmune *, enteritis *, proctitis *

Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad *



Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de tiroxina libre *

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia *

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis *, poliartritis *, oligoartritis *, artritis reumatoide*

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Miller Fisher *

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal*, nefritis *

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: psoriasis *, dermatitis psoriasiforme *, erupción farmacológica *, liquen plano *, púrpura *, vitíligo*.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desórdenes cardíacos: Miocarditis*

Desórdenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Desórdenes de la vista: Uveítis*.

Desórdenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis*

Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de transaminasa*.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desórdenes del tejido conectivo y musculo- esquelético: Miositis*.

Desórdenes del sistema nervioso: Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre*.

Desórdenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:

Disnea, Neumonitis*.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: erupción maculopapular*, erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*.

*Reacciones adversas inmuno-relacionadas en base a la revisión médica.
Inmunogenicidad

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos anti- fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.”

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 precauciones y advertencias
- Reacciones Adversas

Nuevas indicaciones:

Carcinoma de Células de Merkel

Bavencio® (avelumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia.

El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Carcinoma Urotelial (UC)

Bavencio® (avelumab) está indicado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial (UC) localmente avanzado o metastásico que no han progresado con quimioterapia de primera línea basada en platinos.

Nueva dosificación y grupo etario:

Dosis y administración

Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

Dosificación

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio® debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección 6.

Tabla 1. Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1

	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	Discontinuar permanentemente
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1,5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológicos (incluyendo miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: -Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: -Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) -Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune	Discontinuar permanentemente

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	-Requisito de 10 mg por día o mas de prednisona o equivalente por más de 12 semanas -Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o más	
Pancreatitis	Sospecha de pancreatitis	Suspender
	Pancreatitis confirmada	Suspender permanentemente
Miocarditis	Sospecha de miocarditis	Suspender
	Miocarditis confirmada	Suspender permanentemente

***Nota:** los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

Poblaciones especiales Personas de edad avanzada
No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Insuficiencia renal
No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Administración
Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.

Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

La perfusión de Bavencio® no debe ser administrada como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

Nuevas precauciones y advertencias:



La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

Neumonitis inmunitaria

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado ≥ 3 .

Colitis inmunitaria

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.



Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3.

Endocrinopatías inmunitarias

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario. Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 .

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 .

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo 1. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.



Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

En caso de pancreatitis o de miocarditis, suspender el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de avelumab, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070- 001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88) y en el estudio B9991001, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico irresecable cuya enfermedad no había progresado con quimioterapia de inducción basada en platino de primera línea (N = 344).

Carcinoma de células de Merkel

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en $\geq 10\%$ pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.

Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Carcinoma urotelial
La tabla 3 describe las reacciones adversas notificadas en 344 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que reciben 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas más los mejores cuidados de soporte (BSC) en el estudio B9991001.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con una frecuencia del 10% o más en pacientes que reciben avelumab más BSC y con una incidencia mayor que en el brazo BSC (diferencia entre brazos de ≥ 5% [todos Grados] o ≥ 2% [Grados 3-4]) en estudio B9991001.

Reacciones adversas	Avelumab más BSC (N = 344) (fecha de cierre: oct-2019)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	12	0.3
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	17	0.6
Constipación	16	0.6
Nausea	16	0.3
Vómito	13	1.2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	18	1.7
Astenia	16	0
Pirexia	15	0.3
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario	17	4.4
Lesión, Envenenamientos y Complicaciones del procedimiento		
Reacción relacionada con la	10	0.9

perfusión		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	14	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	16	1.2
Artralgia	16	0.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13	0.3
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	17	0.3
Erupción	12	0.3

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab (N = 344) más BSC en el estudio B9991001. Estas reacciones adversas se han incluido debido a su seriedad o significancia clínica con base en la evaluación médica de la posible relación causal.

Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario basadas en una revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis autoinmune *, enteritis *, proctitis *
Trastornos hepato biliares: hepatotoxicidad *



Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de tiroxina libre *

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia *

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis *, poliartritis *, oligoartritis *, artritis reumatoide*

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Miller Fisher *

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal*, nefritis *

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: psoriasis *, dermatitis psoriasiforme *, erupción farmacológica *, liquen plano *, púrpura *, vitiligo*.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desórdenes cardíacos: Miocarditis*

Desórdenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Desórdenes de la vista: Uveítis*.

Desórdenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis*

Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de transaminasa*.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desórdenes del tejido conectivo y musculo- esquelético: Miositis*.

Desórdenes del sistema nervioso: Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre*.

Desórdenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: erupción maculopapular*, erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*.

***Reacciones adversas inmuno-relacionadas en base a la revisión médica.**

Inmunogenicidad

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos anti- fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en



los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.”

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto en cuanto a la posología y precauciones y advertencias aprobadas en el presente concepto.

3.4.2.2. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191256110 / 20211008085
Fecha : 20/01/2021
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 (Del Registro)

NUEVAS INDICACIONES:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥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 ≥1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones (Del Registro)

NUEVAS CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

CONTRAINDICACIONES:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias (Del Registro)

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 adrenal 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 adrenal 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013028 emitido mediante Acta 9 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 012020 fecha de revisión diciembre 2020 allegado mediante radicado 20211008085
- Información para Prescribir Versión 012020 fecha de revisión diciembre 2020 allegado mediante radicado 20211008085

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 NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

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).

Nueva dosificación / Grupo etario

“DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células

Escamosas de Cabeza y Cuello_o Cáncer Esofágico

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 [ver *Estudios Clínicos (9)*].

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más [ver *Estudios Clínicos (9)*].

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 manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

o síndrome de Stevens- Johnson (SJS <u>por sus siglas en inglés</u>) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, <u>por sus siglas en inglés</u>)	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis 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 los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥3 veces el LSN pero <10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥10 veces el LSN o >3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- temperatura de 25°C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
 - Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
 - No congelar la solución para infusión.
 - El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
 - Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
 - No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
 - Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas precaucioneso advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA permanentemente. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones Adversas (7.1)]

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1).] Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2). [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras



causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [Ver Reacciones Adversas (7.1).] Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1).] Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1), Reacciones Adversas (7.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides [ver Dosis y Administración (2.1).]

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA. [Ver Dosis y Administración (2.1).]

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para CCR

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos. [Ver Dosis y Administración (2.1) y la información para prescribir de axitinib.]

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA [ver *Dosis y Administración* (2.1)]. Los

pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas Reacciones Adversas

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia

Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	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 en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4. La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	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
Erupción	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 en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	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				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4. Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia <u>basada en platino</u> n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia <u>basada en platino</u> 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
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%)



o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4)].

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Nuevas Interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. [Ver *Advertencias y Precauciones (4)*.] 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 por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 012020 fecha de revisión diciembre 2020 allegado mediante radicado 20211008085**
- **Información para Prescribir Versión 012020 fecha de revisión diciembre 2020 allegado mediante radicado 20211008085**

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Acta No. 08 de 2021 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 (pembrolizumab), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA (pembrolizumab), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA (pembrolizumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA (pembrolizumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA (pembrolizumab).

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA (pembrolizumab), en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA (pembrolizumab), como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA (pembrolizumab) 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 (pembrolizumab), 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:

Dosis y administración

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

o síndrome de Stevens- Johnson (SJS <u>por sus siglas en inglés</u>) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, <u>por sus siglas en inglés</u>)	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis 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 los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥3 veces el LSN pero <10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥10 veces el LSN o >3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25°C o menor) hasta por 24 horas.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA permanentemente. [Ver Dosis y Administración y Reacciones Adversas]

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2). [Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente]

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA. [Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]



Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [Ver Reacciones Adversas.] Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas] Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides [ver Dosis y Administración]

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con



KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA. [Ver Dosis y Administración]

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para CCR

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado [ver Reacciones Adversas]. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos. [Ver Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib.]

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso

para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA [ver Dosis y Administración]. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas Reacciones Adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n=405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+

meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos 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 en ≥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 con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos 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
Erupción	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 en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos 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				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia <u>basada en platino</u> n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia <u>basada en platino</u> 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
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03



Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones].

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

Nuevas Interacciones:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones medicamentosas y otras formas de interacciones

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. [Ver Advertencias y Precauciones] 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.

3.4.2.3. TALTZ

Expediente : 20112702
Radicado : 20201017757 / 20211008645
Fecha : 21/01/2021
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 80mg de Ixekizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones (Del Registro)

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

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014062 emitido mediante Acta 09 del 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS11SEP2019 PTC V3.0 (19JAN21) allegado mediante radicado No. 20211008645
- 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

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)."

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.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas.

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

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 menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea.

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)

Nuevas precauciones y advertencias

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 tinea (ver sección Reacciones Adversas).

TALTZ se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante o un historial de infección recurrente. Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

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 (ver sección Datos Preclínicos Sobre Seguridad). 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 (ver sección Datos Preclínicos Sobre Seguridad).

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..”

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección (15.5%) e infecciones del tracto respiratorio superior (16.4%) (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 19772.1 paciente-año.

En psoriasis en placas, se evaluó un total de 3.119 pacientes en ensayos clínicos (2.328 pacientes con ixekizumab).
En artritis psoriásica, se evaluó un total de 678 pacientes en ensayos clínicos (454 pacientes con ixekizumab).

En la espondiloartritis axial (axSpA), (espondilitis anquilosante y espAax no radiográfica) se evaluó un total de 868 pacientes en ensayos clínicos (574 pacientes con ixekizumab)

Tabla 11. 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
	Frecuentes	Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo)
	Poco frecuentes	Gripe, rinitis, candidiasis oral, conjuntivitis, celulitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
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

a Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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.

En los estudios de psoriasis en placas, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación 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 con un peso corporal ≥ 100 kg (24% vs. 13% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de espondiloartritis axial, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (14% vs. 9% 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 provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

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 (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). 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 y espondiloartritis axial 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 y espondiloartritis axial 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.

El 5,2% de los pacientes tratados con Taltz con espondilitis anquilosante a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5% (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9% de los pacientes tratados con Taltz con espondiloartritis axial no radiográfica a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

En los análisis farmacocinéticos de la población, la eliminación de ixekizumab no se vio afectada por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINE, sulfasalazina o metotrexato.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 del 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **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 V3.0 (19JAN21) allegado mediante radicado No. 20211008645**
- **Información para Prescribir versión CDS11SEP2019 PTC V2.0 (17JAN20) allegado mediante radicado No. 20201017757**

Nuevas indicaciones:

Psoriasis en placa:

Taltz (ixekizumab) 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 (ixekizumab) 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:

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Taltz (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz (ixekizumab) está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

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.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas.

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

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 menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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/inector (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)

Nuevas precauciones y advertencias:

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 (ver Reacciones Adversas).

TALTZ se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante o un historial de infección recurrente. Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (15.5%) e infecciones del tracto respiratorio superior (16.4%) (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 19772.1 paciente-año.

En psoriasis en placas, se evaluó un total de 3.119 pacientes en ensayos clínicos (2.328 pacientes con ixekizumab).

En artritis psoriásica, se evaluó un total de 678 pacientes en ensayos clínicos (454 pacientes con ixekizumab).

En la espondiloartritis axial (axSpA), (espondilitis anquilosante y espAax no radiográfica) se evaluó un total de 868 pacientes en ensayos clínicos (574 pacientes con ixekizumab)

Tabla 11. 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
	Frecuentes	Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo)
	Poco frecuentes	Gripe, rinitis, candidiasis oral, conjuntivitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección

^a Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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.

En los estudios de psoriasis en placas, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación 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 con un peso corporal ≥ 100 kg (24% vs. 13% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de espondiloartritis axial, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (14% vs. 9% 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 provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

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 (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). 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 y espondiloartritis axial 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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 y espondiloartritis axial 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.

El 5,2% de los pacientes tratados con Taltz con espondilitis anquilosante a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5% (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9% de los pacientes tratados con Taltz con espondiloartritis axial no radiográfica a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones 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.



En los análisis farmacocinéticos de la población, la eliminación de ixekizumab no se vio afectada por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINE, sulfasalazina o metotrexato.

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

3.4.2.4. STELARA® 45 mg/0.5 mL

Expediente : 20009810
Radicado : 20191251930 / 20201195020
Fecha : 22/10/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 45 mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- En pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a, otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia y en menores de 18 años.

Infecciones

- Stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede aumentar potencialmente el riesgo de infecciones y de infecciones reactivas latentes.
- En estudios clínicos se han observado infecciones bacteriales, micóticas y virales graves en pacientes que reciben Stelara®.
- Stelara® no debe administrarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución con el uso de Stelara® en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes.
- Antes de iniciar el tratamiento con Stelara®, se debe evaluar a los pacientes en caso de tuberculosis. No se debe administrar Stelara® en pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar Stelara®, se debe iniciar el tratamiento contra la infección latente de tuberculosis. Asimismo, se debe considerar el tratamiento contra la tuberculosis antes de Stelara® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuyo curso de tratamiento adecuado no pueda ser confirmado. Se debe monitorear de cerca de los pacientes que reciben Stelara® en caso de signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.
- Se debe indicar a los pacientes que, en caso de signos o síntomas que sugieran la presencia de una infección, acudan al médico. Si un paciente presenta una infección

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sería, se le debe monitorear de cerca y se no se debe administrar Stelara® hasta que ceda la infección.

- Malignidades reacciones de hipersensibilidad inmunizaciones inmunosupresión poblaciones especiales: uso geriátrico insuficiencia hepática insuficiencia renal. Advertencia: en pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010253 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS versión 22 de junio de 2020 allegada mediante radicado No. 20201195020
- Información para prescribir CCDS versión 22 de junio de 2020 allegada mediante radicado No. 20201195020

Nuevas indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Nueva posología:

Posología y administración

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea.

La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, Vial
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, Vial
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un Vial de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg³		
Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos



De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 340 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 65 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®.

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

- Muy común (≥ 1/10)
- Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)
- Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)
- Rara (≥1/10000, <1/1000)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínico

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4

pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa.

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

convención:

- Muy común: $\geq 1/10$
- Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.
- Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:
- Muy rara: $<1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en respuesta a los requerimiento emitidos en el concepto del Acta No. 05 de 2020 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de la modificación “En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica” por cuanto, la población en estudio es muy pequeña y no permite hacer una adecuada valoración del balance beneficio-riesgo. Se aclara que las indicaciones aceptadas son las siguientes:

Indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto CCDS versión 22 de junio de 2020 allegada mediante radicado No. 20201195020**
- **Información para prescribir CCDS versión 22 de junio de 2020 allegada mediante radicado No. 20201195020**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, vial
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, vial
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un vial de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg ^a		
Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 69 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave,

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección (ver sección Reacciones adversas)

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas (ver sección Reacciones adversas)

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma (ver sección Reacciones adversas)

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA® (ver sección Reacciones adversas).

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica.

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica), con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

- Muy común (≥ 1/10)
- Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)
- Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)
- Rara (≥ 1/10000, <1/1000)

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 4: RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por pacienteaño de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento) (ver sección Advertencias y precauciones).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo de todos los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de



seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas, reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma, y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general (ver sección Advertencias y precauciones).

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

- Muy común: $\geq 1/10$
- Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.
- Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:
- Muy rara: $<1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

3.4.2.5. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509

Radicado : 20181210474 / 20191078301 / 20191249238 / 20201235462

Fecha : 09/12/2020

Interesado : MSD

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma
Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no 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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

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 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. 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).

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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 descontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora revocatoria directa con el fin de:

- Revocar la Resolución No. 2019054430 del 2 de diciembre de 2019 y la Resolución 2020037478 del 3 de noviembre 2020, por medio de las cuales se niega una ampliación de indicaciones, de inserto e información para prescribir del producto Keytruda y niega el recurso de reposición respectivamente.
- Como consecuencia de lo anterior, aprobar la modificación de ampliación de indicaciones, incluyendo, además de las ya aprobadas, la siguiente indicación:

Melanoma:

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

- Aprobar la actualización de dosificación y eventos adversos relacionados con la nueva indicación.
- De no llegarse a acceder a las anteriores peticiones, respetuosamente solicitamos a su Despacho que nos informe las razones bajo las cuales fueron aprobados otros principios activos para melanoma y otros carcinomas basados en el beneficio clínico medido por el criterio de valoración RFS, frente a las cuales KEYTRUDA no cumpla.
- De no llegarse a acceder a las anteriores peticiones, respetuosamente solicitamos a su Despacho que nos informe las razones por las cuales la Sala Especializada no acepta resultados clínicos basados en criterios de valoración diferentes a sobrevida global y en cambio si son aprobados protocolos de investigación clínica con base en resultados clínicos diferentes a sobrevida global, siendo el INVIMA un único ente evaluador. Adicionalmente, solicitamos respetuosamente, enumerar y justificar las razones para que se evaluara un producto para el tratamiento de Melanoma en adyuvancia, con criterios técnicos diferentes con los que se evaluó la presente solicitud.
- Finalmente, solicitamos cordialmente, justificar por qué durante el proceso de evaluación del trámite en referencia, se presentaron agendamientos fuera del corte de términos, aplazamientos en el estudio y demoras en las emisiones de los correspondientes actos administrativos, aun cuando la norma prevé que los mismos solo se darán por razones de salud pública y se debe publicar una justificación de los aplazamientos.

CONCEPTO: Revisados los argumentos del interesado allegados en la solicitud de revocatoria directa, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, dado que el interesado no presenta argumentos técnico científicos adicionales que permitan modificar el concepto; no desvirtúa los planteamientos en cuanto a que, si bien la Sala reconoce que los resultados de supervivencia libre de recaída (RFS) son favorables, no se evidencia una tendencia de beneficio en sobrevida global o calidad de vida y son bien

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conocidos los importantes eventos adversos de este principio activo. En estas condiciones, la Sala recomienda prudente esperar resultados finales o de más largo plazo del estudio KEYNOTE-054.

Se aclara al interesado que los criterios para la evaluación de medicamentos se aplican de manera consistente y las conclusiones se realizan con base en los análisis de la información que presenta cada interesado sin ninguna diferencia sobre el origen de las solicitudes.

3.4.2.6. XOLAIR 150MG
XOLAIR ® SOLUCIÓN INYECTABLE 75MG /0.5ML
XOLAIR ® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML

Expediente : 19953339 / 20094435 / 20104049
Radicado : 20201145293 / 20211010268 / 20211010271
Fecha : 20/08/2020
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 150 mg de Omalizumab
Cada 0,5 mL contiene 75 mg de Omalizumab
Cada mL contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica:

Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable
Solución inyectable
Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas: como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas. Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab. Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo iii) en pacientes tratados

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso. Parasitosis: la ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair. Generales: xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo. Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia e o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria. Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair a estos pacientes. No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual. Recomendación al usuario: este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Jeringa precargada, individuos sensibles al látex: el capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de xolair en jeringa precargada en personas sensibles al latex.

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 NPI ref N/A de 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado inicial
- Información para Prescribir NPI ref N/A de 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado inicial
- Declaración Sucinta NSS ref N/A de 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado inicial

Nuevas indicaciones:

Asma alérgica

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Pólipos nasales

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) afectados de pólipos nasales con respuesta insuficiente a los corticoesteroides intranasales.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo.

La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre de los síntomas asociados. Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	≥20- 25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

*En los ensayos clínicos pivotales de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

	Peso corporal (kg)										
IgE basal (UI/ml)	≥20- 25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150- 200*
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
>100-200											375
>200-300										375	525
>300-400									450	525	
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis				
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

*En los ensayos clínicos pivotales de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática



No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Las instrucciones completas de uso figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave. Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Nuevas Reacciones Adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

” *: En niños de 6 a <12 años.

** : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia.

Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa: Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del



MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial

Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados Descripción de eventos adversos seleccionados En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 añospaciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que

estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H1 o anti-H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica.

Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para omalizumab en la indicación “tratamiento de adultos (mayores de 18 años) afectados de pólipos nasales con respuesta insuficiente a los corticosteroides intranasales”, el interesado debe allegar resultados de estudios clínicos adicionales con mayor tiempo de seguimiento y mayor casuística, dado que lo allegado corresponde a estudios de eficacia clínica con 265 pacientes y un tiempo de seguimiento de apenas 24 semanas y el producto de la referencia está propuesto para una indicación de carácter crónico. Asimismo, se solicita al interesado información de eficacia clínica y seguridad del estudio de extensión WA 40169 (OLE WA 40169) en curso. La Sala considera que la indicación solicitada debería estar ajustada a los criterios de inclusión de los ensayos clínicos, en este caso a pólipos asociados a rinosinusitis crónica. La solicitada por el interesado no guarda correspondencia.

Adicionalmente, debe explicar la relevancia clínica de los puntajes obtenidos (>0,5, >1 y >2) en las variables principales: puntaje de congestión nasal (NCS) y puntaje de pólipos nasales (NPS) (estudios GA39688 y GA39855) en las diferencias encontradas y su efecto en la modificación de la frecuencia de las polipectomías.

3.4.2.7 FASENRA® 30 mg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20145261
Radicado : 20191030926 / 20191047443 / 20191191829 / 20191194576 / 20191223336 / 20201218319
Fecha : 23/11/2020
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 30 mg de Benralizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Fasenra está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μ L) no controlada a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados y agonistas β De acción prolongada.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a benralizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Fasenra® no se debe usar para tratar las exacerbaciones asmáticas agudas.

Consultar al médico si su asma permanece sin control o empeora después de iniciar el tratamiento.

No se recomienda la discontinuación brusca de corticosteroides sistémicos después del inicio del tratamiento. La disminución de las dosis de corticosteroides debe ser gradual y realizarse con la supervisión de un médico.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad tras la administración de Fasenra®. Estas reacciones suelen manifestarse en las horas siguientes a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío.

En caso de reacción de hipersensibilidad, hay que suspender Fasenra®.

No se conoce si Fasenra® puede influir en la respuesta de un paciente contra las infecciones por helmintos.

Se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos antes de iniciar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe suspender Fasenra® hasta que se resuelva la infección.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de Revocar parcialmente la Resolución No. 2020034664 del 13 de Octubre de 2020, en el artículo Primero, punto número 1 de nuevas indicaciones, en el sentido de aprobar el siguiente texto con base a los argumentos previamente expuestos:

Indicación:

Fasenra® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μl o ≥ 150 células / μl si está en tratamiento con corticosteroides orales) con exacerbaciones frecuentes con o sin hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

CONCEPTO: Revisados los argumentos del interesado allegados en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 21 de 2020, numeral 3.4.2.10 en la que se conceptuó sobre esta misma solicitud.

3.4.2.8. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201258236
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd despues del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la 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 112020 allegado mediante radicado No. 20201258236
- Información para Prescribir 112020 allegado mediante radicado No. 20201258236

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 NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de cabeza y cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 (Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual que 1) determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 (Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual que 1) determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cancer esofágico

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia a base de platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esofago o la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General
Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento de NSCLC avanzado o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, con base en la presencia de expresión positiva de PDL1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 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 escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (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 inmuno-mediada 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.	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 $\geq 50\%$ 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)

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (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.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El 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 $5\text{ }\mu\text{m}$, 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

No se ha establecido todavía la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de 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 inmunomediadas 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 ocurre otro episodio de reacción adversa grave, descontinuar KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar 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 grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar 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, suspender o discontinuar KEYTRUDA.

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar 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 grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado 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 corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que amenace 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 graves

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. 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 reportado 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, suspender KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se ha reportado: miocarditis.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto 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.

Se han reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con antecedentes de trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD 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.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para CCR.

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado. 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 estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados 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 inmunomediadas

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 Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con cruda como monoterapia (n = 909) la incidencia de hipotiroidismo puede 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 permetrexed y quimioterapia basada en platino (n=405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1% 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 se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a 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 una Incidencia mayor que en el Brazo de 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 con una Incidencia Mayor que en el Brazo de 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
Erupción	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 se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre 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 ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de 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				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en ≥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 quimioterapia basada en platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia <u>basada</u> en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia <u>basada</u> en 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
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Cáncer de cabeza y cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia mayor igual que 2%) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (mayor igual que 2%) de reacciones con severidad grado 3-5 para el brazo de combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo del plazo de quimioterapia cisplatino y 5-FU fueron: vómito (7% versus 5%), estomatitis (6% versus 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%) y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% versus 4.9%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426



fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente a sea a monoterapia 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 aquellos pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfohistiocitosis hemofagocítica

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas

. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con 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 encuentra que para la solicitud de pembrolizumab “en combinación con quimioterapia a base de platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico”, el interesado allega resultados del estudio Keynote-590 que incluyó 749 pacientes en el que evidencia un efecto favorable en la mediana de supervivencia global, 12.4 vs. 9.8 en comparación con placebo, sin diferencias en las evaluaciones de calidad de vida. La Sala solicita al interesado explicar las razones para no encontrar diferencias en los pacientes con adenocarcinoma y en los pacientes de origen no asiático. Asimismo, solicita presentar los resultados discriminados con base en los niveles del marcador PD-L1 <10% para esclarecer la importancia de este marcador en la selección de tratamiento

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en estos pacientes. Adicionalmente, solicita que explique si la decisión de “A los pacientes aleatorizados al brazo de KEYTRUDA se les permitió continuar con el tratamiento posterior a la progresión de la enfermedad definida por el primer RECIST v1:1 siempre y cuando estuvieran clínicamente estables hasta la confirmación de la progresión de enfermedad con la primera evidencia radiográfica al menos 4 semanas después con estudio de imagen repetido” pudo haber sobreestimado el tamaño del efecto.

Finalmente, la Sala solicita explicar la ausencia de diferencia en las evaluaciones de calidad de vida a pesar de una mayor frecuencia de reacciones adversas para el producto de la referencia en la indicación solicitada.

3.4.2.9. INTRATECT® X 50 ML

Expediente : 19972381
Radicado : 20211021115
Fecha : 9/02/2021
Interesado : Amarey Novamedical S.A.

Composición:

Cada vial por 50 mL contiene 2.5 g de proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas (contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 900 mcg/mL, distribución de la subclase IGG: IGG1 APROX. 57%, IGG2 APROX. 37%, IGG3 APROX. 3%, IGG4 APROX. 3%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Terapia de sustitución en: a) síndromes de inmunodeficiencia primaria como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas - inmunodeficiencia común variable - inmunodeficiencia combinada grave - síndrome de Wiskott Aldrich. B) mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes c) niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación a) púrpura trombocitopénica idiopática (pti), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas b) síndrome de Guillain Barré c) enfermedad de Kawasaki trasplante alogénico de médula ósea coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal nmm. Indicado en el tratamiento de poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cipd).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IGA pueden desarrollar anticuerpos contra IGA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIG administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación. El personal médico debe prestar atención a posibles



riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para iga o deficiencias de iga como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con ivig está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección "dosis y método de administración" debe seguirse de manera cercana.

Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente o en caso de alta tasa de infusión o en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa. Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes: o no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min), o se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto ivig alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración. En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock. En todos los pacientes, la administración de ivig requiere: o hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de ivig o monitoreo de salida de orina o monitoreo de niveles séricos de creatinina o evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-iga. Ivig no se indica en pacientes con deficiencia selectiva de iga donde la deficiencia de iga es la única anomalía de preocupación. De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia : existe evidencia clínica de una asociación entre administración de ivig y eventos tromboembólicos tales como o infarto del miocardio, o accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), o embolia pulmonar y o trombosis venosa profunda lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir ivig en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



preexistentes para eventos trombóticos, tales como o edad avanzada, o hipertensión, o diabetes mellitus y o una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, o pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, o pacientes con períodos prolongados de inmovilización, o pacientes con hipovolemia severa, o pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea. En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos ivig deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con ivig. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como o insuficiencia renal preexistente, o diabetes mellitus, o hipovolemia, o sobrepeso, o medicamentos nefrotóxicos concomitantes o o edad superior a 65 años. En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de ivig. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos ivig con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos ivig que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos ivig deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable. Síndrome de meningitis aséptica (ams) se ha reportado que el síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con ivig. La suspensión del tratamiento con ivig ha resultado en remisión de ams dentro de los pocos días siguientes sin secuelas. El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con ivig. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. Ams puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de ivig de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos ivig pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con ivig debido a aumento en secuestro de eritrocitos (rbc). Los receptores de ivig deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo a, b, d puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (dat, ensayo de coombs' directo). Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con ivig. En adición hiponatremia relacionada con productos ivig puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de



volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Intratect® se hace a partir de plasma humano; su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de creutzfeldt-jakob y, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de creutzfeldt-jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de creutzfeldt-jakob o su variante también se considera extremadamente remoto. Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de creutzfeldtjakob ha sido asociado con el uso de intratect®. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (hiv), virus de la hepatitis b (hbv) y virus de la hepatitis c (hcv). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis a y el parvovirus b19. Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis a o parvovirus b19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus. Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211021115

Nuevas indicaciones

Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 – 18 años) en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con producción impedida de anticuerpos.



- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)* o nivel sérico de IgG < 4 g/l

*PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno poli peptídico de neumococo.

Inmuno modulación en adultos, y niños y adolescentes (0 – 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)
- Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

Precauciones de uso

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmuno globulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIGs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con los ensayos de serología

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación



/ remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que las indicaciones y posología aprobadas para las IgGIV son las siguientes, por tanto, debe ajustarse a las mismas o presentar estudios clínicos que sustenten indicaciones adicionales.

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- **Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con déficit en la producción de anticuerpos.**
- **Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:**

-Síndrome de Wiskot-Aldrich

-Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano

-Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano

-Después de trasplante de médula ósea

***PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.**

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- **Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.**
- **Síndrome de Guillain Barré.**

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PCID).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

Posología:

Dosificación

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia.

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1 ^{er} día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días

Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica
La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática
No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal
No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada
No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Para la primera infusión de IgGIV, la velocidad inicial de infusión debe estar entre 0,1 a 0,5 mg/kg/min, durante los primeros 30 minutos. Luego se puede incrementar a 0,4 mg/kg/min, siempre y cuando el paciente no experimente ninguna incomodidad. Se pueden hacer incrementos subsiguientes en la velocidad de infusión hasta un máximo de 6 a 8 mg/kg/min, siempre y cuando el preparado sea bien tolerado. La infusión se debe interrumpir inmediatamente si se presentan reacciones adversas. Una vez que los síntomas se calmen, se puede continuar la infusión, a una velocidad que sea mejor tolerada por el paciente. Cuando se hace la infusión a las velocidades indicadas, IgGIV es bien tolerado y es poco probable que cause reacciones adversas. Sin embargo, la primera infusión de IgGIV puede llevar a reacciones sistémicas, en pacientes agammaglobulinémicos o hipogammaglobulinémicos. Algunos de estos efectos pueden ocurrir como resultado de la reacción entre los anticuerpos administrados y los antígenos libres en la sangre y tejidos de receptores inmunodeficientes.

En consecuencia, debe allegar el inserto y el “Formato para presentación y evaluación de modificaciones al Registro sanitario para la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos” ASS-RSA-FM062 ajustados al presente concepto.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 CHORAGON 5000 U.I.

Expediente : 19982966
Radicado : 20201206886
Fecha : 06/11/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:
Cada vial contiene 5,000 UI de Gonadotropina Coriónica.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento: En mujeres anovulatorias u oligo-ovulatorias: para inducir la ovulación después de la estimulación del crecimiento folicular. Para reproducción asistida (TRA): para activar la maduración folicular final y la luteinización después de la estimulación del crecimiento folicular. Pubertad retrasada en niños con hipogonadismo hipogonadotrópico concomitante.

Diagnóstico: Diagnóstico diferencial entre criptorquismo y anorquismo. Evaluación de la función testicular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico antes de un tratamiento de estimulación.

Contraindicaciones: (Del Registro)

General: Hipersensibilidad a la gonadotropina coriónica o a alguno de los excipientes de Choragon 5000 UI. Ginecología: Tumores del hipotálamo o la glándula pituitaria. Aumento de tamaño de los ovarios debido a una razón diferente a la enfermedad de ovario poliquístico. Hemorragia ginecológica de etiología desconocida. Carcinoma ovárico, uterino o mamario. Embarazo extrauterino en los 3 meses previos. Desórdenes tromboembólicos activos. Choragon 5000 UI no debe administrarse en caso que sea poco probable un resultado favorable, como en los siguientes: Insuficiencia ovárica primaria; Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo; Miomas uterinos incompatibles con el embarazo; Mujeres post-menopáusicas. Choragon 5000 UI no debe administrarse en mujeres con hiperestimulación ovárica. Pediatría y Andrología: Choragon 5000 UI no debe administrarse en caso de tumores dependientes de las hormonas sexuales ni en el tratamiento de testículo no descendido cuya causa sea orgánica (hernia inguinal, cirugía de la región inguinal, testículo ectópico).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Enero 2017 allegado mediante radicado No. 20201206886
- Información para prescribir versión Enero 2017 allegado mediante radicado No. 20201206886

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación

Ginecología

El tratamiento de las mujeres con CHORAGON 5000 UI debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

En mujeres anovulatorias u oligo-ovulatorias:

Dosis de hCG única de 5,000 UI o 10,000 UI (equivalente a 1 o 2 viales de CHORAGON 5000 UI). La aplicación debe realizarse 24 a 48 horas después de que se haya logrado la estimulación óptima del crecimiento folicular.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan relaciones sexuales el día de la inyección y el día siguiente.

En la reproducción asistida (ART), como la fecundación in vitro: Dosis de hCG única de 5,000 UI o 10,000 UI (equivalente a 1 o 2 viales de CHORAGON 5000 UI).

La aplicación debe realizarse 24 a 48 horas después de la última aplicación de FSH o hMG, es decir, después de lograr una estimulación óptima del crecimiento folicular.

Pediatría

Para iniciar la pubertad en niños con pubertad tardía:

5,000 UI de hCG (equivalente a 1 vial de CHORAGON 5000 UI) semanalmente durante 3 meses.

Para el diagnóstico diferencial de criptorquidia y anorquia en niños:

Dosis de hCG única de 5,000 UI (equivalente a 1 vial de CHORAGON 5000 UI).

Andrología

Comprobación de la funcionalidad de la prueba en hipogonadismo hipogonadotrópico:

Dosis de hCG única de 5,000 UI (equivalente a 1 vial de CHORAGON 5000 UI).

Grupos especiales de pacientes

Función renal y hepática limitada

Los pacientes con insuficiencia renal o función hepática no se incluyeron en los ensayos clínicos.

Tipo de aplicación

CHORAGON 5000 UI está diseñado para uso intramuscular. Después de disolver el polvo en el disolvente adjunto, la disolución debe usarse inmediatamente.

Nuevas contraindicaciones:

General:

Hipersensibilidad al Principio activo o a alguno de los excipientes.

Ginecología

- Tumores del hipotálamo o glándula pituitaria
- Aumento de tamaño de los ovarios o quistes debido a una razón diferente a la enfermedad de ovario poliquístico
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo extrauterino en los 3 meses previos
- Desórdenes tromboembólicos activos
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO)

CHORAGON 5000 UI no debe administrarse en caso que sea poco probable un resultado favorable, como en los siguientes:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo
- Mujeres posmenopáusicas

Pediatría y Andrología

CHORAGON 5000 UI no debe administrarse en caso de tumores dependientes de las hormonas sexuales ni en el tratamiento de testículo no descendido cuya causa sea orgánica (hernia inguinal, cirugía de la región inguinal, testículo ectópico).

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

El tratamiento con hCG conduce a una mayor producción de andrógenos y retención de líquidos. Los pacientes con sospecha o enfermedad cardíaca o renal conocida, hipertensión, epilepsia o migraña (también en el historial) deben controlarse cuidadosamente ya que ocasionalmente se puede ocasionar empeoramiento o recurrencia con el uso de CHORAGON 5000 UI.

Tromboembolismo

Pacientes con factores de riesgo generales para tromboembolismo, p. ej., antecedentes personales o familiares, obesidad grave (índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$) o la trombofilia pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo venoso o arterial durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estos pacientes, los beneficios del tratamiento con gonadotropinas deben sopesarse contra el riesgo. Cabe señalar que el embarazo en sí mismo también representa un mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo.

Ginecología

Antes de iniciar el tratamiento, la infertilidad deberá evaluarse de manera apropiada, así como deberán evaluarse las contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, en las pacientes deben evaluarse enfermedades de otros órganos endocrinos (por ejemplo: hormona tiroidea, adrenocortical, pituitaria o hipotalámica) y debe aplicarse el tratamiento apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO):

Las pacientes sometidas a una estimulación ovárica tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) debido al desarrollo multifolicular.

El SHEO es una enfermedad que difiere del agrandamiento no complicado de los ovarios. El SHEO es un síndrome que se manifiesta con niveles de gravedad crecientes. La respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropina rara vez da como resultado el SHEO, a menos que se use hCG para inducir la ovulación. Por lo tanto, es apropiado en la



hiperestimulación ovárica no aplicar hCG e instruir al paciente a usar anticonceptivos no hormonales o no tener relaciones sexuales hasta el inicio de la próxima menstruación.

El SHEO puede progresar rápidamente (dentro de 24 horas) o en varios días, y convertirse en una emergencia médica. El SHEO temprano ocurre generalmente dentro de los 9 días posteriores a la inducción de la maduración final del ovocito con hCG, mientras que el SHEO tardío puede ocurrir después de que ha ocurrido el embarazo. Como regla, el SHEO se forma espontáneamente con el inicio de la menstruación. El SHEO puede ser más grave y prolongado después del embarazo. Por lo tanto, los pacientes deben controlarse durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Los signos y síntomas clínicos de la forma leve y moderada de SHEO, que por lo general regresan espontáneamente, incluyen síntomas gastrointestinales (malestar abdominal, dolor abdominal, abdomen hinchado, náuseas, vómitos o diarrea), agrandamiento de los ovarios de leve a moderado, aumento de peso, quistes ováricos. En casos graves, se produce agrandamiento ovárico grave, disnea y oliguria. El examen clínico puede incluir niveles séricos altos de esteroides sexuales, hipovolemia, hemoconcentración, alteraciones electrolíticas, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, el SHEO grave puede complicarse por la torsión de los ovarios o tromboembolismo.

Antes y durante el tratamiento de estimulación, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta ecográfica ovárica sola o en combinación con lecturas de estradiol para todos los pacientes a fin de reducir el riesgo de SHEO. El cumplimiento de las dosis y el régimen de dosificación recomendados, así como una monitorización cuidadosa del tratamiento, reducirán la incidencia del SHEO. En la Reproducción Asistida (ART), la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de SHEO.

Si se produce SHEO grave, se debe interrumpir el tratamiento con gonadotropina, hospitalizar al paciente y comenzar un SHEO específico.

La incidencia de SHEO aumenta en pacientes con síndrome del ovario poliquístico (SOP).

Embarazos múltiples:

Los embarazos múltiples, especialmente aquellos de orden superior, presentan el riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

En pacientes sometidos a la inducción de la ovulación con gonadotropinas, la incidencia de embarazos múltiples aumenta en comparación con la concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son embarazos gemelares. Para reducir el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidos a ART, el riesgo de embarazos múltiples depende del número y la calidad de los embriones transferidos y la edad del paciente.

El paciente debe ser informado del riesgo potencial de embarazos múltiples antes del tratamiento.

Aborto espontáneo:

La incidencia de pérdida del embarazo por aborto espontáneo o aborto es mayor en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para procedimientos de ART que en la población normal.



Embarazos ectópicos:

En mujeres con antecedentes de trompa de Falopio, existe un mayor riesgo de embarazos ectópicos, independientemente de si el embarazo se produjo por concepción espontánea o por tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazos ectópicos después de la FIV se informó de 2 a 5%, en comparación con 1 a 1.5% en la población normal.

Neoplasmas de los órganos reproductivos:

En mujeres que se han sometido a múltiples ciclos de tratamiento de fertilidad, se han notificado neoplasmas benignos y malignos de los ovarios y otros órganos reproductivos.

Todavía no está claro que el tratamiento con gonadotropinas aumente el riesgo subyacente de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas:

La prevalencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente elevada en comparación con la concepción espontánea. Esto es probablemente debido a diferentes predisposiciones de los padres (por ejemplo, edad materna, características de los espermatozoides) y embarazos múltiples.

Interferencia de las pruebas de laboratorio

Después del uso, CHORAGON 5000 UI puede interactuar con la determinación inmunológica de hCG en suero/orina durante hasta 10 días, lo que da como resultado una prueba de embarazo con resultados falsos positivos.

Población pediátrica

Para prevenir el cierre prematuro de las epífisis o el desarrollo sexual temprano, la hCG debe usarse con precaución en los niños pre-pubertos y la maduración esquelética debe controlarse regularmente.

La HCG se asoció con signos de inflamación y aumento de la apoptosis de gametos en el tratamiento de testículos no descendidos en niños después del primer año de vida.

El uso de CHORAGON 5000 UI puede conducir a resultados positivos en los controles de dopaje.

El uso de CHORAGON 5000 UI como agente dopante puede poner en peligro su salud. CHORAGON 5000 UI contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml de disolvente.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos secundarios de los medicamentos más comúnmente observados están asociados con la hiperestimulación ovárica, como en el SHEO. La ocurrencia es predominantemente dependiente de la dosis y depende de la respuesta individual de los pacientes al tratamiento.

La evaluación de los efectos secundarios se basa en las siguientes frecuencias:

Muy a menudo ($\geq 1/10$)

Frecuentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Ocasionalmente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Raramente ($\geq 1 / 10,000$, $< 1/1,000$)
Muy raramente ($< 1/10,000$)
Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clase sistema - órgano	Muy común ($\geq 1/10$)	A menudo ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	De vez en cuando ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunitario				Reacciones de hipersensibilidad ^d
Trastornos endocrinos	Ginecomastia ^a			
Trastornos metabólicos y nutricionales			Retención de electrolitos y agua	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, irritabilidad, inquietud	
Enfermedades del sistema nervioso	Dolor de cabeza			
Enfermedades vasculares		Sofocos ^b		Tromboembolismo ^c
Enfermedades del tracto gastrointestinal		Náuseas, Dolor abdominal, Vómito	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, acné vulgar		Erupción cutánea, Eritema, Prurito
Enfermedades de los órganos sexuales y la glándula mamaria		SHEO ^e leve a moderado, hinchazón de la mama, Dolor testicular	SHEO ^e grave	Sensibilidad y Dolor en el pecho
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de la inyección			Pirexia, Fatiga, Astenia

a De los informes de la bibliografía para adolescentes varones.
b Los bochornos fueron reportados solo en hombres.
c Los signos y síntomas clínicos de la forma leve y moderada de SHEO incluyen molestias gastrointestinales (molestias abdominales, dolor abdominal, abdomen hinchado, náuseas, vómitos o diarrea), agrandamiento de los ovarios de leve a moderado, aumento de peso, quistes ováricos. En los casos de SHEO grave, se han notificado complicaciones poco frecuentes como ascitis, acumulación de líquido en la pelvis, derrame pleural, disnea, oliguria, tromboembolismo (arterial y venoso) y torsión ovárica.
d En casos aislados, las reacciones alérgicas localizadas y generalizadas, incluidas las reacciones anafilácticas y el shock anafiláctico, se asociaron con síntomas concomitantes.

Se ha informado un aumento en el tamaño del pene con disfunción eréctil debido a la inducción de una mayor secreción de testosterona o proliferación de la próstata.

Pediatría

Ocasionalmente, pueden ocurrir cambios psicológicos leves en los varones, similares a los de la primera etapa de la pubertad y limitados al momento de la terapia.



Informe de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación es de gran importancia. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se alienta a los profesionales de la salud a reportar cualquier evento adverso sospechoso.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción en humanos.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión Enero 2017 allegado mediante radicado No. 20201206886**
- **Información para prescribir versión Enero 2017 allegado mediante radicado No. 20201206886**

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación

Ginecología

El tratamiento de las mujeres con CHORAGON 5000 UI debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

En mujeres anovulatorias u oligo-ovulatorias:

Dosis de hCG única de 5,000 UI o 10,000 UI (equivalente a 1 o 2 viales de CHORAGON 5000 UI). La aplicación debe realizarse 24 a 48 horas después de que se haya logrado la estimulación óptima del crecimiento folicular.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan relaciones sexuales el día de la inyección y el día siguiente.

En la reproducción asistida (ART), como la fecundación in vitro: Dosis de hCG única de 5,000 UI o 10,000 UI (equivalente a 1 o 2 viales de CHORAGON 5000 UI).

La aplicación debe realizarse 24 a 48 horas después de la última aplicación de FSH o hMG, es decir, después de lograr una estimulación óptima del crecimiento folicular.

Pediatría

Para iniciar la pubertad en niños con pubertad tardía:

5,000 UI de hCG (equivalente a 1 vial de CHORAGON 5000 UI) semanalmente durante 3 meses.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Para el diagnóstico diferencial de criptorquidia y anorquia en niños:
Dosis de hCG única de 5,000 UI (equivalente a 1 vial de CHORAGON 5000 UI).**

Andrología

Comprobación de la funcionalidad de la prueba en hipogonadismo hipogonadotrópico:

Dosis de hCG única de 5,000 UI (equivalente a 1 vial de CHORAGON 5000 UI).

Grupos especiales de pacientes

Función renal y hepática limitada

Los pacientes con insuficiencia renal o función hepática no se incluyeron en los ensayos clínicos.

Tipo de aplicación

CHORAGON 5000 UI está diseñado para uso intramuscular. Después de disolver el polvo en el disolvente adjunto, la disolución debe usarse inmediatamente.

Nuevas contraindicaciones:

General:

Hipersensibilidad al Principio activo o a alguno de los excipientes.

Ginecología

- Tumores del hipotálamo o glándula pituitaria
- Aumento de tamaño de los ovarios o quistes debido a una razón diferente a la enfermedad de ovario poliquístico
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo extrauterino en los 3 meses previos
- Desórdenes tromboembólicos activos
- Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO)

CHORAGON 5000 UI no debe administrarse en caso que sea poco probable un resultado favorable, como en los siguientes:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo
- Mujeres posmenopáusicas

Pediatría y Andrología

CHORAGON 5000 UI no debe administrarse en caso de tumores dependientes de las hormonas sexuales ni en el tratamiento de testículo no descendido cuya causa sea orgánica (hernia inguinal, cirugía de la región inguinal, testículo ectópico).

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

El tratamiento con hCG conduce a una mayor producción de andrógenos y retención de líquidos. Los pacientes con sospecha o enfermedad cardíaca o renal conocida, hipertensión, epilepsia o migraña (también en el historial) deben controlarse

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidadosamente ya que ocasionalmente se puede ocasionar empeoramiento o recurrencia con el uso de CHORAGON 5000 UI.

Tromboembolismo

Pacientes con factores de riesgo generales para tromboembolismo, p. ej., antecedentes personales o familiares, obesidad grave (índice de masa corporal >30 kg/m²) o la trombofilia pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo venoso o arterial durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estos pacientes, los beneficios del tratamiento con gonadotropinas deben sopesarse contra el riesgo. Cabe señalar que el embarazo en sí mismo también representa un mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo.

Ginecología

Antes de iniciar el tratamiento, la infertilidad deberá evaluarse de manera apropiada, así como deberán evaluarse las contraindicaciones putativas para el embarazo.

En particular, en las pacientes deben evaluarse enfermedades de otros órganos endocrinos (por ejemplo: hormona tiroidea, adrenocortical, pituitaria o hipotalámica) y debe aplicarse el tratamiento apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO):

Las pacientes sometidas a una estimulación ovárica tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) debido al desarrollo multifolicular.

El SHEO es una enfermedad que difiere del agrandamiento no complicado de los ovarios.

El SHEO es un síndrome que se manifiesta con niveles de gravedad crecientes. La respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropina rara vez da como resultado el SHEO, a menos que se use hCG para inducir la ovulación. Por lo tanto, es apropiado en la hiperestimulación ovárica no aplicar hCG e instruir al paciente a usar anticonceptivos no hormonales o no tener relaciones sexuales hasta el inicio de la próxima menstruación.

El SHEO puede progresar rápidamente (dentro de 24 horas) o en varios días, y convertirse en una emergencia médica. El SHEO temprano ocurre generalmente dentro de los 9 días posteriores a la inducción de la maduración final del ovocito con hCG, mientras que el SHEO tardío puede ocurrir después de que ha ocurrido el embarazo. Como regla, el SHEO se forma espontáneamente con el inicio de la menstruación. El SHEO puede ser más grave y prolongado después del embarazo. Por lo tanto, los pacientes deben controlarse durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Los signos y síntomas clínicos de la forma leve y moderada de SHEO, que por lo general regresan espontáneamente, incluyen síntomas gastrointestinales (malestar abdominal, dolor abdominal, abdomen hinchado, náuseas, vómitos o diarrea), agrandamiento de los ovarios de leve a moderado, aumento de peso, quistes ováricos. En casos graves, se produce agrandamiento ovárico grave, disnea y oliguria. El examen clínico puede incluir niveles séricos altos de esteroides sexuales, hipovolemia, hemoconcentración, alteraciones electrolíticas, ascitis, hemoperitoneo,



derrames pleurales, hidrotórax o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, el SHEO grave puede complicarse por la torsión de los ovarios o tromboembolismo.

Antes y durante el tratamiento de estimulación, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta ecográfica ovárica sola o en combinación con lecturas de estradiol para todos los pacientes a fin de reducir el riesgo de SHEO. El cumplimiento de las dosis y el régimen de dosificación recomendados, así como una monitorización cuidadosa del tratamiento, reducirán la incidencia del SHEO. En la Reproducción Asistida (ART), la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de SHEO.

Si se produce SHEO grave, se debe interrumpir el tratamiento con gonadotropina, hospitalizar al paciente y comenzar un SHEO específico.

La incidencia de SHEO aumenta en pacientes con síndrome del ovario poliquístico (SOP).

Embarazos múltiples:

Los embarazos múltiples, especialmente aquellos de orden superior, presentan el riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

En pacientes sometidos a la inducción de la ovulación con gonadotropinas, la incidencia de embarazos múltiples aumenta en comparación con la concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son embarazos gemelares. Para reducir el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

En pacientes sometidos a ART, el riesgo de embarazos múltiples depende del número y la calidad de los embriones transferidos y la edad del paciente.

El paciente debe ser informado del riesgo potencial de embarazos múltiples antes del tratamiento.

Aborto espontáneo:

La incidencia de pérdida del embarazo por aborto espontáneo o aborto es mayor en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para procedimientos de ART que en la población normal.

Embarazos ectópicos:

En mujeres con antecedentes de trompa de Falopio, existe un mayor riesgo de embarazos ectópicos, independientemente de si el embarazo se produjo por concepción espontánea o por tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazos ectópicos después de la FIV se informó de 2 a 5%, en comparación con 1 a 1.5% en la población normal.

Neoplasmas de los órganos reproductivos:

En mujeres que se han sometido a múltiples ciclos de tratamiento de fertilidad, se han notificado neoplasmas benignos y malignos de los ovarios y otros órganos reproductivos.



Todavía no está claro que el tratamiento con gonadotropinas aumente el riesgo subyacente de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas:

La prevalencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente elevada en comparación con la concepción espontánea. Esto es probablemente debido a diferentes predisposiciones de los padres (por ejemplo, edad materna, características de los espermatozoides) y embarazos múltiples.

Interferencia de las pruebas de laboratorio

Después del uso, CHORAGON 5000 UI puede interactuar con la determinación inmunológica de hCG en suero/orina durante hasta 10 días, lo que da como resultado una prueba de embarazo con resultados falsos positivos.

Población pediátrica

Para prevenir el cierre prematuro de las epífisis o el desarrollo sexual temprano, la hCG debe usarse con precaución en los niños pre-pubertos y la maduración esquelética debe controlarse regularmente.

La HCG se asoció con signos de inflamación y aumento de la apoptosis de gametos en el tratamiento de testículos no descendidos en niños después del primer año de vida.

El uso de CHORAGON 5000 UI puede conducir a resultados positivos en los controles de dopaje.

El uso de CHORAGON 5000 UI como agente dopante puede poner en peligro su salud. CHORAGON 5000 UI contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml de disolvente.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos secundarios de los medicamentos más comúnmente observados están asociados con la hiperestimulación ovárica, como en el SHEO. La ocurrencia es predominantemente dependiente de la dosis y depende de la respuesta individual de los pacientes al tratamiento.

La evaluación de los efectos secundarios se basa en las siguientes frecuencias:

Muy a menudo ($\geq 1/10$)

Frecuentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Ocasionalmente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raramente ($\geq 1 / 10,000$, $< 1/1,000$)

Muy raramente ($< 1/10,000$)

Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clase sistema - órgano	Muy común (≥ 1/10)	A menudo (≥1/100, <1/10)	De vez en cuando (≥1/1,000, <1/100)	Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunitario				Reacciones de hipersensibilidad ^d
Trastornos endocrinos	Ginecomastia ^a			
Trastornos metabólicos y nutricionales			Retención de electrolitos y agua	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, irritabilidad, inquietud	
Enfermedades del sistema nervioso	Dolor de cabeza			
Enfermedades vasculares		Sofocos ^b		Tromboembolismo ^c
Enfermedades del tracto gastrointestinal		Náuseas, Dolor abdominal, Vómito	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, acné vulgar		Erupción cutánea, Eritema, Prurito
Enfermedades de los órganos sexuales y la glándula mamaria		SHEO ^e leve a moderado, hinchazón de la mama, Dolor testicular	SHEO ^e grave	Sensibilidad y Dolor en el pecho
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de la inyección			Pirexia, Fatiga, Astenia

- a** De los informes de la bibliografía para adolescentes varones.
- b** Los bochornos fueron reportados solo en hombres.
- c** Los signos y síntomas clínicos de la forma leve y moderada de SHEO incluyen molestias gastrointestinales (molestias abdominales, dolor abdominal, abdomen hinchado, náuseas, vómitos o diarrea), agrandamiento de los ovarios de leve a moderado, aumento de peso, quistes ováricos. En los casos de SHEO grave, se han notificado complicaciones poco frecuentes como ascitis, acumulación de líquido en la pelvis, derrame pleural, disnea, oliguria, tromboembolismo (arterial y venoso) y torsión ovárica.
- d** En casos aislados, las reacciones alérgicas localizadas y generalizadas, incluidas las reacciones anafilácticas y el shock anafiláctico, se asociaron con síntomas concomitantes.

Se ha informado un aumento en el tamaño del pene con disfunción eréctil debido a la inducción de una mayor secreción de testosterona o proliferación de la próstata.

Pediatría

Ocasionalmente, pueden ocurrir cambios psicológicos leves en los varones, similares a los de la primera etapa de la pubertad y limitados al momento de la terapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas



La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación es de gran importancia. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

Se alienta a los profesionales de la salud a reportar cualquier evento adverso sospechoso.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción en humanos.

3.5.2 BOTOX 200U

Expediente : 20019432
Radicado : 20211010281
Fecha : 25/01/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 200 U de Clostridium Botulinum Toxina Tipo A

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporo-maxilar.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones: (Del Registro)

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto B10020050CDS20 de fecha diciembre 2020 allegado mediante Rad. 20211010281

Nueva dosificación / grupo etario:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada.



Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de pacientes pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. (Ver sección 11)

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, 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 útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

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.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía.

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmó no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmó unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser



incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del musculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento.

La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo

gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 - 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas.

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

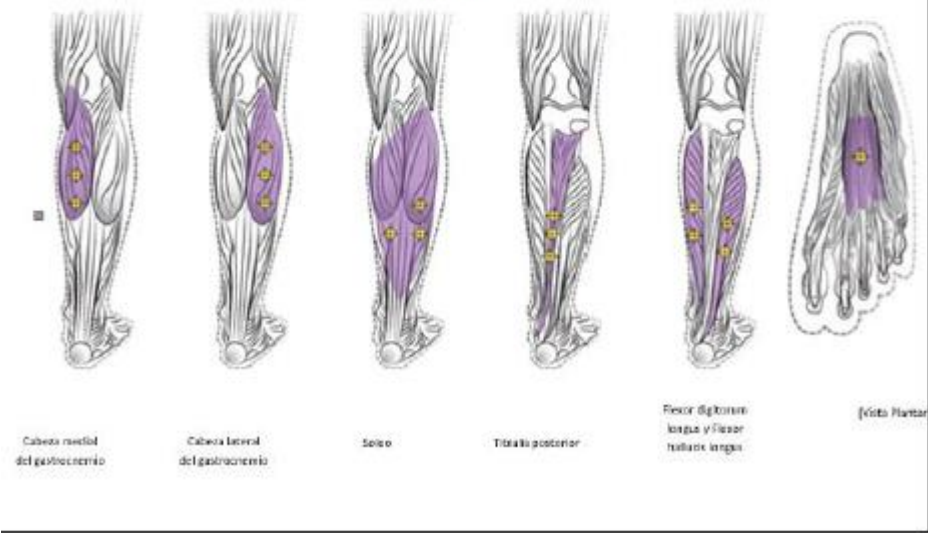
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
	Dosis total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Sóleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:
A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenodeo.

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 tiroaritenodeo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenodeo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo 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



cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso 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 BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre 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. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un 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 BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local.

Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de



cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:

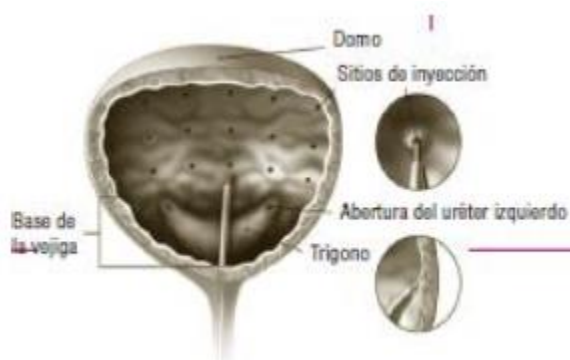
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el 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 (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotales, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

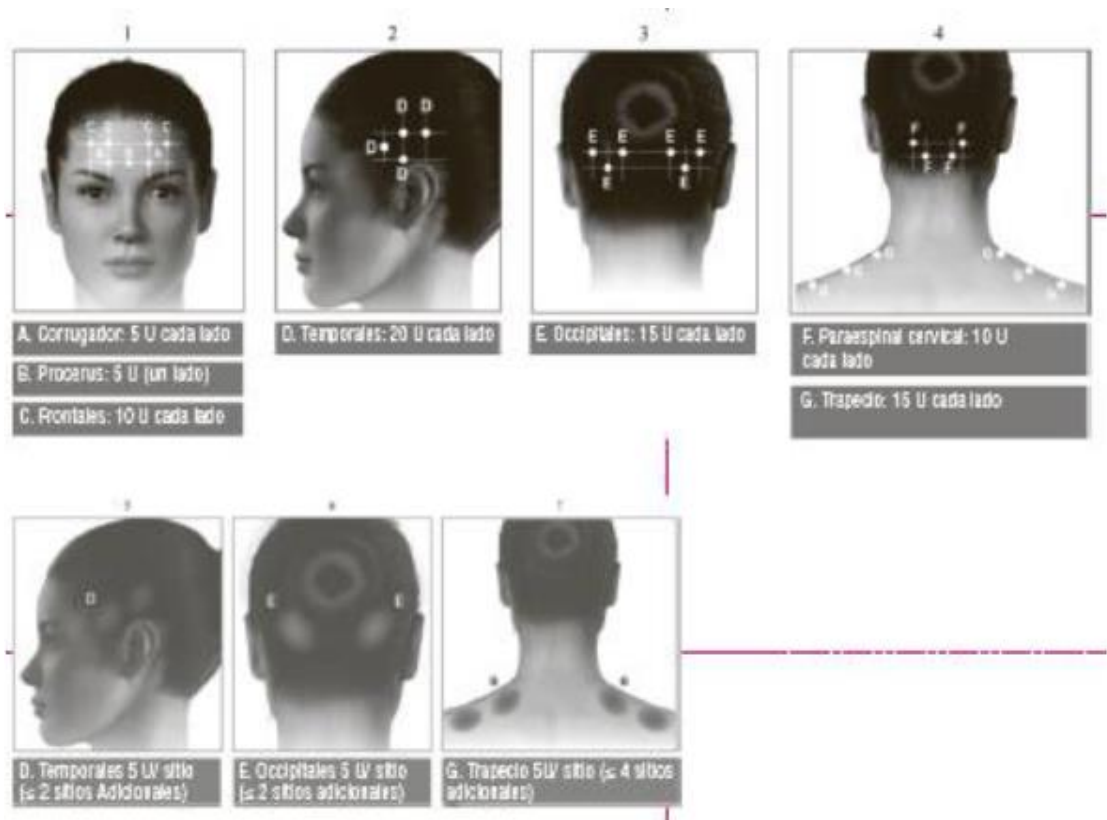


Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer ^b	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®
^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:
Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el medico 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.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes:

Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular;

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común:

Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares:

Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.



Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad ($n = 144$), los eventos adversos más comunes (reportados en $>3\%$ de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos



gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:

Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas.

Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.



La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto B10020050CDS20 de fecha diciembre 2020 allegado mediante Rad. 20211010281**

Nueva dosificación / grupo etario:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración practica 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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, 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 útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

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.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía.

Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue



insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.



Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento.

La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® 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
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor	4.0	2 sitios

magno, isquiotibiales mediales)		
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
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 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas.

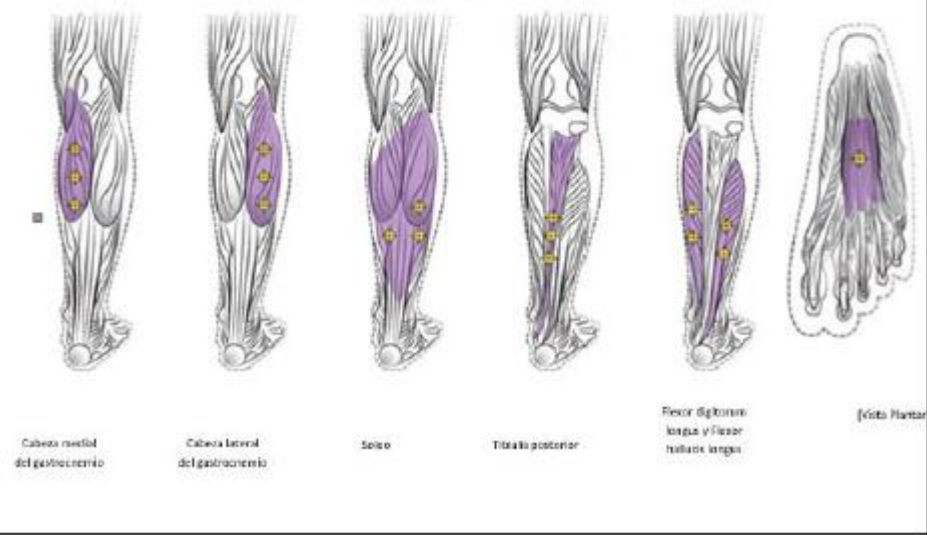
El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
	Dosis total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Sóleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:
A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenodeo.

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 tiroaritenodeo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenodeo 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 aductora, 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 tiroaritenoso 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 BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo 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 BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre 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. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.



Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local.

Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

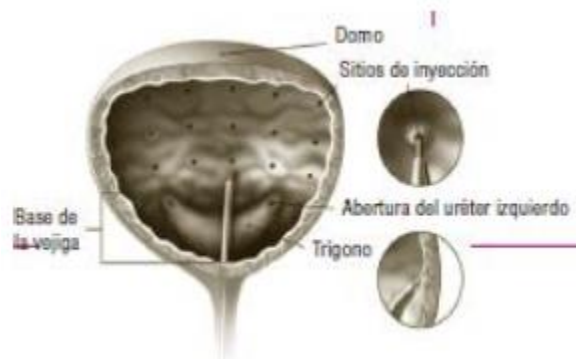
BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

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 (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

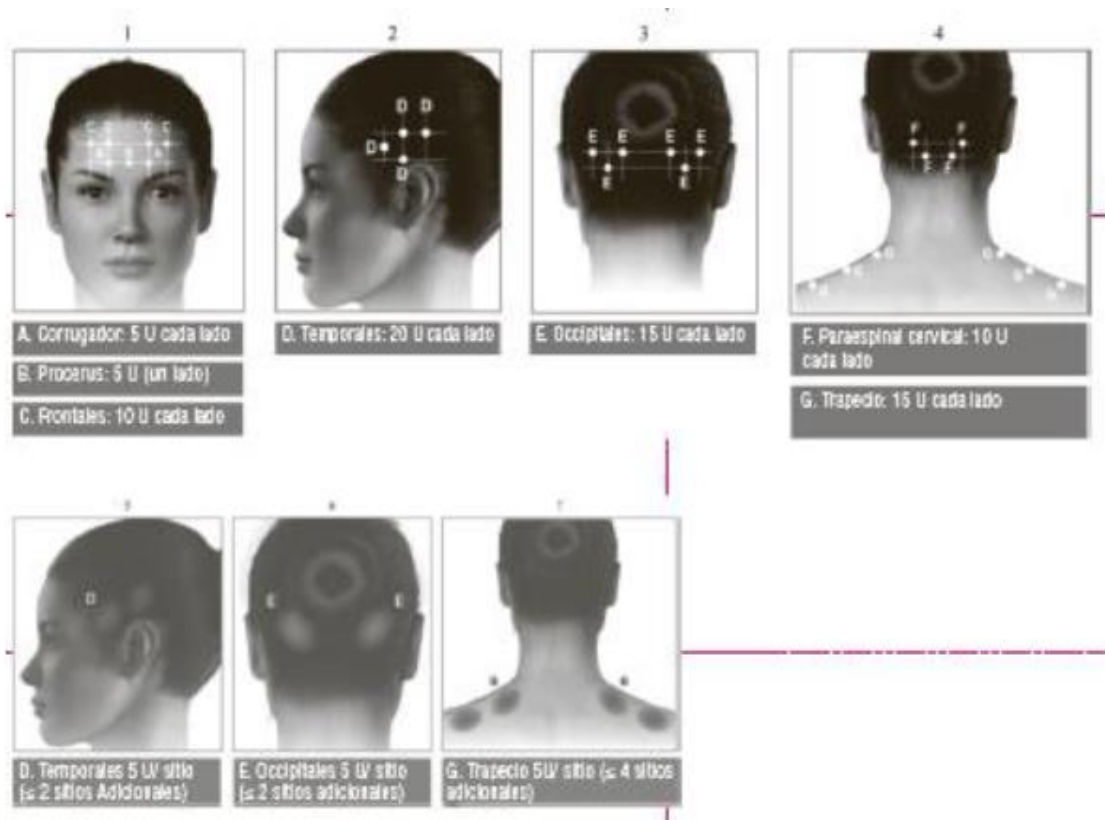
que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^a	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^a	20 unidades (4 sitios)
Procer ^a	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^a	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^a	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^a	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^a	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®
^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:
Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en



cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. **Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL)** es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

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.

Nuevas reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes:

Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria.

Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común:

Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia.



Trastornos vasculares:

Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.



En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

***Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos**

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:

Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmo.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del parpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

3.5.3 BOTOX BTX-A 50

Expediente : 20004997
Radicado : 20211010282
Fecha : 25/01/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 50 U de Clostridium Botulinum Toxina Tipo A

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporo-maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones: (Del Registro)

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
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 dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto B10020050CDS20 de fecha diciembre 2020 allegado mediante Rad. 20211010282

Nueva dosificación / grupo etario:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. (Ver sección 11)



La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, 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 útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

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.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía.

Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que

transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica
Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento.

La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
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 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas.

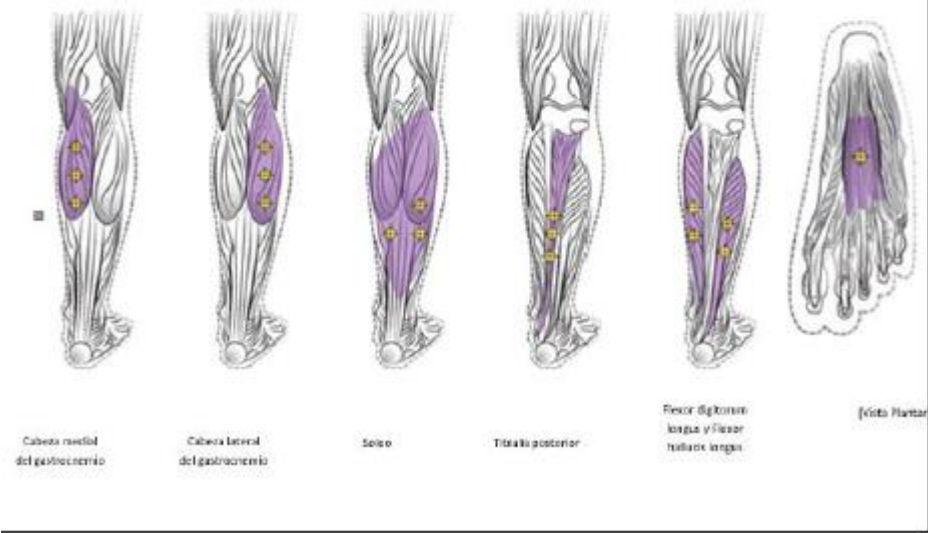
El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
	Dosis total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:
A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenodeo.

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 tiroaritenodeo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenodeo 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



cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso 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 BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre 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. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un 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 BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 descontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local.

Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de



cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:

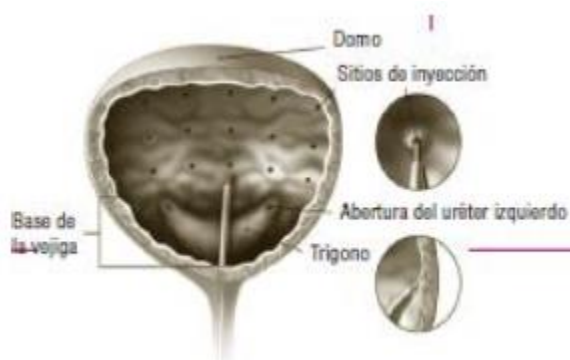
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el 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 (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotales, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

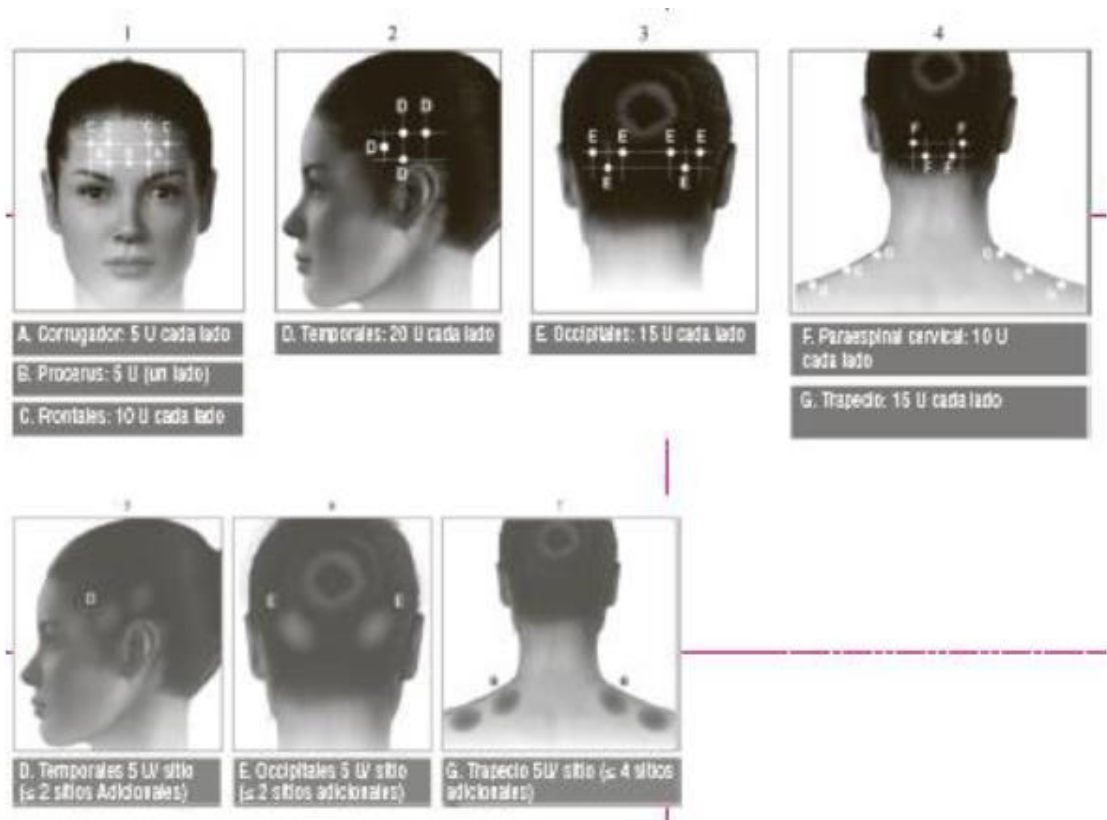


Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^a	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^a	20 unidades (4 sitios)
Procer ^a	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^a	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^a	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^a	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^a	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®
^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:
Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada



uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes:

Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea.



Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común:

Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares:

Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en $>3\%$ de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes:



Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo



que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:

Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas.

Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.



Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periorbital de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto B10020050CDS20 de fecha diciembre 2020 allegado mediante Rad. 20211010282**

Nueva dosificación / grupo etario:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, 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 útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

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.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía.

Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.



La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.



La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento.

La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al

tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 - 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 80 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas.

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

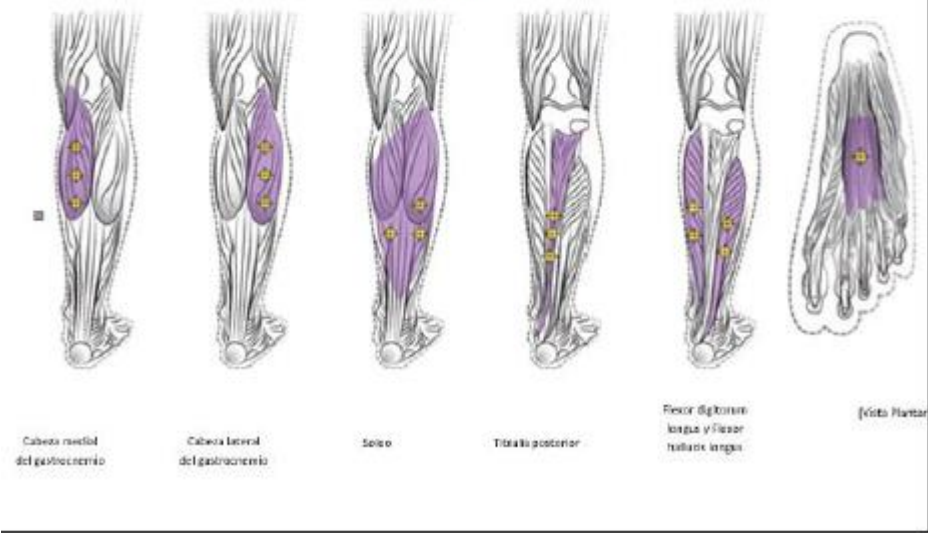
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
	Dosis total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Sóleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:
A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenodeo.

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 tiroaritenodeo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenodeo 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 aductora, 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 tiroaritenoso 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 BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo 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 BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre 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. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.



Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local.

Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el 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 (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes

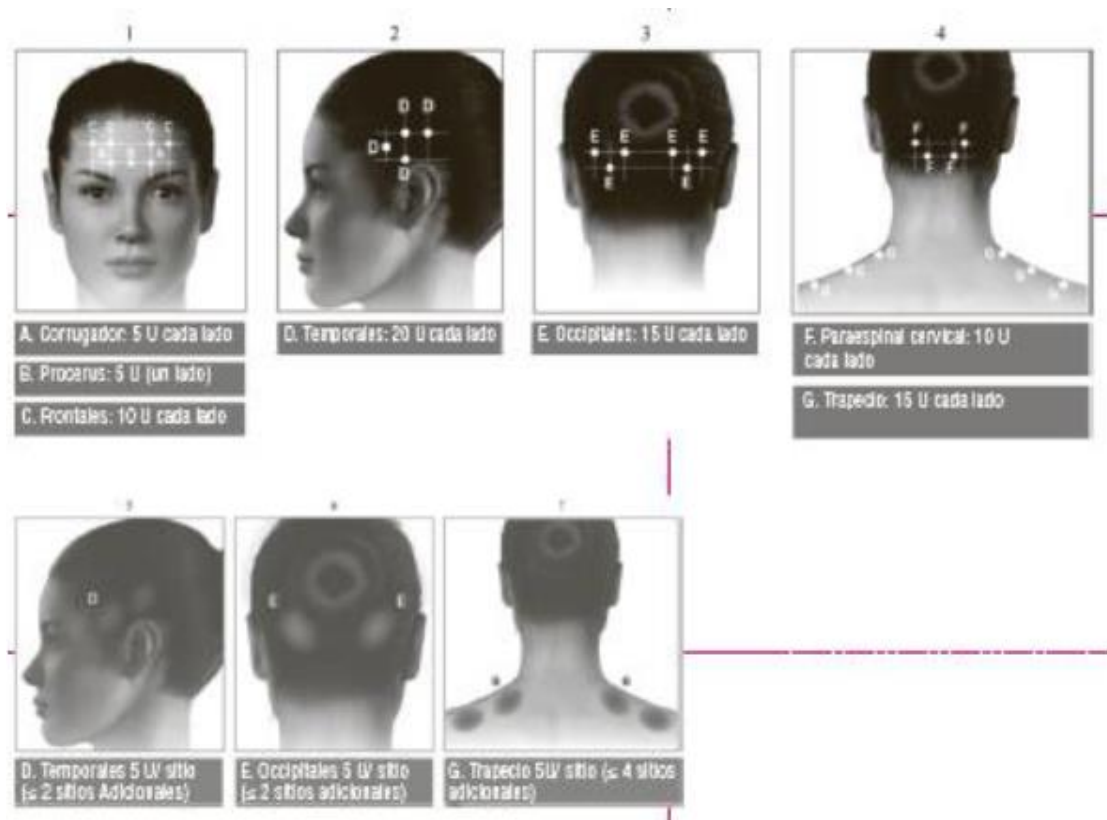
Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer ^b	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^a	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^a	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®
^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:
Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en



cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. **Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL)** es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

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.

Nuevas reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes:

Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes:

Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria.

Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común:

Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares:

Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara



un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotales doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

***Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos**

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:

Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing



Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas.

Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasma.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

3.5.4 STELARA® 45 MG/0.5 ML®

Expediente : 20009810
Radicado : 20191077730 / 20191183991
Fecha : 19/09/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 45mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto para el usuario, CCDS 15 ENERO 2019
- Información para el prescriptor, CCDS 15 ENERO 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.

3.5.5. PERGOVERIS® 150 UI / 75 UI

Expediente : 20013332
Radicado : 20211025367
Fecha : 15/02/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada vial de polvo para inyección contiene:

- Folitropina alfa (r-hFSH) 150 UI (equivale a 11 microgramos)
- Lutropina alfa (r-hLH) 75 UI (equivale a 3.0 microgramos)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección.

Indicaciones:

En mujeres con déficit de LH Y FSH para la estimulación del desarrollo folicular

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, folitropina alfa y lutropina alfa, o algunos de los excipientes. Tumores del hipotálamo o de la hipófisis. Aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a poliquistosis ovárica. Hemorragias ginecológicas de origen desconocido. Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

Pergoveris no debe utilizarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como: fallo ovárico primario. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Mioma uterino incompatible con el 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 dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Basado en MDS version 3.0 allegado mediante radicado No. 20211025367
- Información para Prescribir Basado en MDS version 3.0 allegado mediante radicado No. 20211025367

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el solvente suministrado.

Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

Pergoveris es para uso único e inmediato después de la primera apertura y reconstitución.

En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja la secreción de estrógeno endógeno.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. Se recomienda comenzar el tratamiento con un vial de Pergoveris diario. La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de un vial diario de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la lutropina alfa en combinación con folitropina alfa, aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas. Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando una preparación de folitropina alfa autorizada. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI).

Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. Debe reiniciarse el tratamiento en el ciclo siguiente con una dosis de FSH menor que la del ciclo anterior.

Nuevas precauciones y advertencias:

Pergoveris contiene sustancias potentes de gonadotropina capaces de causar reacciones adversas de leves a graves, y solo debe ser utilizado por médicos que están muy familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por sí solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero.

Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. A las mujeres, se les debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Pergoveris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, que esta esencialmente “exento de sodio”.

- Porfiria: Los pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria deben controlarse minuciosamente durante el tratamiento con Pergoveris. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

- Tratamiento en Mujeres: Antes de iniciar tratamiento, deben evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja y las supuestas contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS): Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada, es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios. OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

OHSS grave, incluye además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, hemoperitoneo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo.

Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

A menudo, OHSS ocurre después que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y llega a alcanzar su máximo alrededor de siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, OHSS se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Por lo tanto, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

Este síndrome ocurre con mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Si se asume el riesgo de OHSS, se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento.

- Embarazo Múltiple: Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda controlar la respuesta ovárica.

Se les debe informar a las pacientes, del posible riesgo de nacimientos múltiples, antes de iniciar el tratamiento. Se debe tomar en cuenta la interrupción del tratamiento, cuando se asume el riesgo de embarazos múltiples.

- Pérdida de Embarazo: La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto involuntario es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

- Embarazo ectópico: Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.



- Neoplasias del Sistema Reprodutor: Ha habido casos de neoplasias, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

- Anomalías congénitas: La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. Con base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

- Eventos tromboembólicos: En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos.

En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Sin embargo cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, con llevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

- Pacientes con insuficiencia renal o hepática: No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes definiciones aplican a la terminología más frecuente nombrada de acá en adelante:

Muy Frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100, < 1/10$)

No frecuente ($\geq 1/1,000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada de los datos obtenidos)

- Trastornos del Sistema Inmune

Muy raro: Reacciones de alergia leves a graves, incluyendo reacciones anafilácticas y shock.

- Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuente: Dolor de Cabeza

- Trastornos Vasculares

Muy raro: Tromboembólico, generalmente asociado a OHSS grave.

- Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Muy raro: Exacerbación o empeoramiento de asma



- Trastornos Gastrointestinales

Frecuentes: Dolor Abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea

- Trastornos del Sistema Reproductor y de la Mama

Muy frecuentes: Quistes en los ovarios

Frecuente: OHSS leve o moderado (incluyendo la sintomatología asociada), dolor en los senos, dolor pélvico

Poco frecuentes: OHSS grave (incluyendo la sintomatología asociada)

Raras: Complicación de OHSS grave

- Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción: No se debe administrar Pergoveris en combinación con otros productos farmacéuticos, en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, para la cual se ha demostrado, en estudios, que la coadministración no altera significativamente la actividad, estabilidad, farmacocinética, ni propiedades de farmacodinamia de las sustancias activas.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el solvente suministrado.

Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

Pergoveris es para uso único e inmediato después de la primera apertura y reconstitución.

En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja la secreción de estrógeno endógeno.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. Se recomienda comenzar el tratamiento con un vial de Pergoveris diario. La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de un vial diario de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la lutropina alfa en combinación con folitropina alfa, aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas. Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando una preparación de folitropina alfa autorizada. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI).

Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. Debe reiniciarse el tratamiento en el ciclo siguiente con una dosis de FSH menor que la del ciclo anterior.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes definiciones aplican a la terminología más frecuente nombrada de acá en adelante:

Muy Frecuente ($\geq 1/10$)
Frecuente ($\geq 1/100, < 1/10$)
No frecuente ($\geq 1/1,000, < 1/100$)
Raro ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)
Muy raro ($< 1/10,000$)

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada de los datos obtenidos)

- Trastornos del Sistema Inmune

Muy raro: Reacciones de alergia leves a graves, incluyendo reacciones anafilácticas y shock.

- Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuente: Dolor de Cabeza

- Trastornos Vasculares

Muy raro: Tromboembólico, generalmente asociado a OHSS grave.

- Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Muy raro: Exacerbación o empeoramiento de asma



- Trastornos Gastrointestinales

Frecuentes: Dolor Abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea

- Trastornos del Sistema Reproductor y de la Mama

Muy frecuentes: Quistes en los ovarios

Frecuente: OHSS leve o moderado (incluyendo la sintomatología asociada), dolor en los senos, dolor pélvico

Poco frecuentes: OHSS grave (incluyendo la sintomatología asociada)

Raras: Complicación de OHSS grave

- Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción: No se debe administrar Pergoveris en combinación con otros productos farmacéuticos, en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, para la cual se ha demostrado, en estudios, que la coadministración no altera significativamente la actividad, estabilidad, farmacocinética, ni propiedades de farmacodinamia de las sustancias activas.

De otro lado, teniendo en cuenta que el término “hinchazón” puede generar confusión con el término “inflamación”, la Sala considera que el interesado debe corregir en precauciones y advertencias, el término “hinchazón de ovarios” por “aumento inusual o exagerado del tamaño de los ovarios que puede corresponder a un síndrome de hiperestimulación ovárica” tal y como aparecía expresado anteriormente, y allegar el inserto e información para prescribir actualizados.

3.5.6 OBIZUR®

Expediente : 20078765
Radicado : 20201258582
Fecha : 30/12/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 500 U de Susoctocog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia a adquirida.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Si usted es alérgico al susoctocog alfa o a cualquiera de los componentes del medicamento. Si usted es alérgico a las proteínas de hámster. precauciones: existe una rara posibilidad de que pueda sufrir una reacción alérgica o anafiláctica (una reacción alérgica repentina y severa) a obizur. Usted debe estar atento a la aparición de señales tempranas de reacción alérgica, como inflamación de los labios y de la lengua, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, rubor, urticaria, picor generalizador, dolor de cabeza, presión



sanguínea baja, letargo, náuseas, inquietud, latido rápido del corazón, opresión en el pecho, hormigueo, vómito, dificultad para respirar y sibilancia. En caso de que se produzca alguno de estos síntomas, suspenda inmediatamente la administración y póngase en contacto con su médico. Los síntomas severos, que incluyen dificultad para respirar y (casi) desmayo, requieren un tratamiento de emergencia inmediato. - pacientes que desarrollan anticuerpos a obizur: si el sangrado no se controla adecuadamente, puede deberse al desarrollo de inhibidores contra obizur. Los inhibidores son anticuerpos bloqueadores contra el susoctocog alfa que reducen la eficacia de obizur para prevenir o detener el sangrado. Es posible que necesite otro medicamento para controlar los sangrados. Su médico controlará sus niveles plasmáticos de factor viii para confirmar que se hayan logrado los niveles adecuados de factor viii y que se mantengan, si es necesario. Se recomienda que cada vez que utilice obizur, se registre el nombre y el número de lote del medicamento con el fin de establecer un vínculo entre su tratamiento y el lote del medicamento.- embarazo y lactancia: si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. - manejo y uso de máquinas: obizur no afecta a su capacidad para manejar o usar máquinas. - obizur contiene sodio: una vez reconstituido, este medicamento contiene 4,4 mg de sodio por mililitro. Consulte con su médico si está en una dieta baja en sodio. Advertencias: consulte a su médico antes de utilizar obizur

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 10 allegado mediante radicado No. 20201258582
- Información para prescribir versión 10 allegado mediante radicado No. 20201258582

Nueva dosificación / grupo etario:

Un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia debe supervisar el tratamiento con OBIZUR.

Monitorización del tratamiento

El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.

Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo.

También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa (ver sección 6.6).

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

Dosis inicial (U/kg) , concentración del medicamento (U/vial) × peso corporal (kg) = número de viales por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$200 \text{ U/kg} , 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media.

La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

Fase inicial

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

Fase de cese del sangrado
Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo.

La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.
La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia congénita con inhibidores o en la hemofilia adquirida. No se dispone de datos.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad
Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OBIZUR. El medicamento contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster.



Se debe informar a los pacientes de que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicho acontecimiento.

Inhibidores

Se detectaron anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (cuantificados mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda) tanto antes como después de la exposición a OBIZUR. En el momento basal se registraron concentraciones de inhibidores de hasta 29 unidades Bethesda, sin bien los pacientes respondieron favorablemente a OBIZUR. Se recomienda basar el tratamiento en el juicio clínico y no en la detección de anticuerpos inhibidores mediante el ensayo Bethesda.

También se han descrito reacciones anamnésicas con aumento de inhibidores del factor VIII humano y/o del factor VIII porcino en pacientes tratados con OBIZUR. Estos aumentos anamnésicos pueden producir una falta de respuesta a OBIZUR.

Hay una falta de información clínica sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR tras una administración repetida. Por tanto, OBIZUR solo se debe administrar cuando se considere clínicamente necesario. La purpura cutánea extensa no requiere tratamiento necesariamente.

OBIZUR se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster. No se detectaron anticuerpos contra la proteína de las células renales de cría de hámster en los pacientes después de la exposición a OBIZUR.

Una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables.

Si es necesaria una cateterización venosa, se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, tales como trombosis en el lugar de colocación del catéter.

La actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa.

Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico.

Se recomienda utilizar el ensayo de una fase, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de OBIZUR (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Complicaciones cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Contenido de sodio

OBIZUR contiene 4,6 mg de sodio en 1 ml de solución reconstituida en cada vial, lo que equivale al 0,23 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Por ejemplo, para un paciente de 70 kg utilizando la dosis recomendada de 200 U/kg se necesitarían 28 viales, lo que supondría una ingesta de sodio de 128,8 mg por tratamiento. Esto equivale al 6,44 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Se pueden producir casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzada en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido el shock).

Los pacientes con hemofilia adquirida pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino. Los anticuerpos inhibidores, incluidas las respuestas anamnésicas, pueden ocasionar una falta de respuesta a OBIZUR.

Tabla de reacciones adversas:
La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés, y nivel del término preferente). En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se pudo evaluar la seguridad en 29 pacientes adultos.

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Resultado positivo en el ensayo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (ver sección 4.4)	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anamnésica	Muy frecuentes

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.

Sobredosis
No se han caracterizado los efectos de dosis de OBIZUR superiores a las recomendadas.

Nuevas interacciones:



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han notificado interacciones de OBIZUR con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios sobre la toxicidad para la reproducción en animales con OBIZUR. No se dispone de experiencia relativa al uso de OBIZUR durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, solo se debe utilizar OBIZUR durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. : CIMAVAX® EGF

Expediente: 20069963
Radicado: 20201254860
Fecha: 30/12/2020
Interesado: Laboratorios Delta SAS

Composición: Cada vial de 0,8ml contiene conjugado rhEGF-rP64K 0,8mg
rhEGF-rP64K: factor de crecimiento epidérmico humano recombinante acoplado a la proteína recombinante P64K

Forma farmacéutica: Emulsion inyectable

Indicaciones:

CIMAVAX®-EGF está indicado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIB/IV), con una dosis previa de ciclofosfamida.

Contraindicaciones:

CIMAVAX®-EGF se contraindica en pacientes embarazadas o lactando, en pacientes con historia de alergia a compuestos de composición química o biológica semejantes a la vacuna, en pacientes portadores de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable y arritmia cardiaca. se contraindica además en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la ciclofosfamida, así como en poblaciones pediátricas.

Precauciones y advertencias:

Uso en embarazo y lactancia: no se recomienda el uso del CIMAVAX®-EGF durante el embarazo y la lactancia. uso en pacientes ancianos (mayores de 65 años) en los pacientes ancianos no se requieren ajustes de la dosis de CIMAVAX®- EGF. El perfil de seguridad en esta población es similar al descrito en población adulta. Uso en pacientes pediátricos. no se dispone de datos farmacológicos en población pediátrica. la experiencia clínica con

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIMAVAX®-EGF se limita a pacientes mayores de 18 años. CIMAVAX®-EGF se debe usar con precaución en pacientes aquejados de insuficiencia renal o hepática. Se debe verificar la formación de la emulsión antes de administrar CIMAVAX®-EGF

Reacciones adversas:

Ocasionalmente se puede presentar: fiebre, vomito, cefalea, astenia y escalofríos.

Interacciones:

Se desconoce la inmunogenicidad de CIMAVAX®-EGF en aquellos pacientes que se encuentren recibiendo terapia citotóxica u otros medicamentos inmunosupresores.

CIMAVAX®-EGF se ha administrado previo a la quimioterapia basada en platino, concomitantemente con la misma y en pacientes que la han recibido previamente. No se han observado interacciones que afecten la seguridad de los pacientes en estas condiciones.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y grupo etario:

Cada dosis de CIMAVAX®-EGF está definida como 4 inyecciones aplicadas en sitios diferentes, ambas regiones glúteas y deltoides. Cada inyección contiene 1,2 ml de la emulsión que contiene el conjugado hrEGF-rP64k y el Montanide ISA 51 VG

El tratamiento consiste en una fase de inducción que comienza con la administración de ciclofosfamida (dosis única de 200 mg/m²). Tres días después se inicia la administración de CIMAVAX®-EGF cada 14 días durante las primeras 4 dosis.

La fase de mantenimiento comprende re-inmunizaciones mensuales que se mantendrán hasta que el estado general del paciente lo permita.

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 (02) allegado mediante radicado No. 20201254860

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 información reciente respecto a la efectividad y seguridad del producto en el mundo real con miras a actualizar la información a la luz del estado del arte.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), debe:

- Justificar la ausencia de reportes de reacciones adversas en Colombia y proponer un programa de mejora al sistema de farmacovigilancia, toda vez que en los ensayos clínicos se encontraron reportes de seguridad.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar al Grupo de Farmacovigilancia como anexo al expediente, un PSUR en el plazo de un año a partir de la fecha que contenga un resumen de los hallazgos en seguridad reportados en los estudios clínicos que se encuentran en curso.**

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.2. : CUROSURF ® 3,0 ML

Expediente: 19906076
Radicado: 20201255065
Fecha: 30/12/2020
Interesado: Amarey Novamedical S.A.

Composición: Cada vial de por 3 ml contiene 240mg de fracción fosfolipídica de pulmón de porcino
Cada vial de 1,5ml contiene fracción fosfolípida de pulmón porcino 120mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones

Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Antes de iniciarse el tratamiento con CUROSURF, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido.

También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe discontinuar la administración de CUROSURF, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que aparezca claridad en el tubo endotraqueal.

Los niños cuya respiración se vuelve considerablemente insuficiente durante o inmediatamente después de la administración pueden tener moco obstruyendo el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la administración puede reducir la probabilidad de que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha obstrucción del tubo endotraqueal, y la succión es insuficiente para la limpieza de la obstrucción, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo vital. En el caso de que ocurran episodios de bradicardia, hipotensión, y reducción de la saturación de oxígeno se paralizará la administración de CUROSURF y se considerarán y aplicarán medidas para normalizar el ritmo cardíaco. Tras la estabilización, el niño puede ser tratado con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración de CUROSURF, la distensibilidad pulmonar (expansión de los pulmones) y la oxigenación pueden mejorar rápidamente, por lo tanto se requiere un rápido ajuste de las condiciones del respirador.

La mejora del intercambio del gas alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial: por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar hiperoxia. Con el objeto de mantener unos niveles adecuados de oxígeno en sangre, además de un análisis sangre-gas periódico, también se deberá tener en cuenta continua monitorización transcutánea de PaO₂ o saturación de oxígeno.

La presión positiva continua en la vía nasal (nCPAP) puede ser usada como continuación del tratamiento, pero solo en unidades equipadas para llevar a cabo esta técnica. Los niños tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a signos de infección.

A los primeros signos de infección, al niño se le debe dar terapia antibiótica adecuada. En casos de respuesta no-satisfactoria al tratamiento con CUROSURF o rápida recaída, es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como ductus arterioso permeable u otros problemas pulmonares como neumonía antes de la administración de la siguiente dosis. Los niños nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de 3 semanas) pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Se espera que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los niños prematuros tienen otras complicaciones asociadas con su inmadurez.

Tras la administración de CUROSURF, se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral, de 2 a 10 minutos de duración.

Esto se ha observado en un único estudio por lo que su impacto no está claro. Cuando CUROSURF se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno reducida.

Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

No hay información disponible de los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, dosificadas más frecuentemente cada 12 horas, o administración de CUROSURF iniciada más tarde de 15 horas tras el diagnóstico de SDR.

La administración de CUROSURF en recién nacidos pretérmino con hipotensión grave no ha sido estudiada. Advertencias sobre excipientes:

Ambos medicamentos contienen menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”

Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes ($\sim 1/10$); frecuentes ($\sim 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
Exploraciones complementarias	Apnea	No conocida
	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Electroencefalograma anormal	No conocida
	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO2).

Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO2.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con CUROSURF (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del dueto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del dueto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.



La observancia de las instrucciones incluidas en el prospecto reduce el riesgo de reacciones adversas. Si alguna de estas reacciones adversas se agrava o se notan efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte al médico o al farmacéutico.

Interacciones

Informe a su médico o farmacéutico si ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

No se cuenta con interacciones conocidas.

Dosificación y grupo etario

Posología Tratamiento

Curosurf debe instilarse por vía intratraqueal, a dosis de 200 mg/kg, que puede administrarse en forma de dosis única, o bien repartida en 2 dosis de 100 mg/kg, la primera de las cuales debe administrarse inmediatamente y la segunda, al cabo de unas 12 horas.

En caso de que las 2 de 10 condiciones clínicas continuasen siendo críticas (cociente a/A $PO_2 < 0,22$), podría administrarse una dosis adicional de 100 mg/kg, tras un intervalo de aproximadamente 12 horas.

Es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible, una vez realizado el diagnóstico de SDR.

Profilaxis

Debe administrarse una dosis única de 100-200 mg/kg lo antes posible después del nacimiento (preferentemente dentro de los primeros 15 minutos). Puede darse una dosis adicional de 100 mg/kg a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego 12 horas más tarde, en los neonatos que tengan signos persistentes de SDR y sigan requiriendo ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Los niños no deben ser intubados únicamente para la administración profiláctica de surfactante

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado 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 OCT 2016 allegado mediante radicado No. 20201255065
- Información para prescribir Versión OCT 2016 allegado mediante radicado No. 20201255065

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), el interesado debe allegar la última versión disponible del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) donde se observen riesgos asociados al producto mencionados en el PSUR, teniendo en

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuenta el decreto 1782 artículo 6 numeral 6.9. debido a que no se visualiza el documento y únicamente se encuentra el PSUR.

Adicionalmente, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.3. NAGLAZYME®

Expediente : 20015719
Radicado : 20201256260
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Biomarin Pharmaceutical INC

Composición: Cada mL contiene 1 mg de Gasulfasa (N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa recombinante humana o rhASB).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

NAGLAZYME está indicado para casos de terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de Mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy). Igual que sucede con todas las enfermedades hereditarias de almacenamiento lisosomal, reviste especial importancia, particularmente en las formas graves de la enfermedad, que el tratamiento se inicie lo antes posible, antes de la aparición de las manifestaciones clínicas irreversibles.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Anafilaxia y reacciones alérgicas

Se han observado casos de anafilaxia y reacciones alérgicas graves durante y hasta 24 horas después de la infusión de NAGLAZYME. Algunas de las reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron anafilaxia, choque, dificultad respiratoria, disnea, broncoespasmo, edema laríngeo e hipotensión. Si sobrevienen anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves, se deberá suspender de inmediato NAGLAZYME, e iniciar el tratamiento médico pertinente. En pacientes que han experimentado anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves durante la infusión de NAGLAZYME, se deberá tener precaución al volver a iniciar el tratamiento; deberá disponerse de personal adecuadamente entrenado y equipado para la reanimación de emergencia (incluida epinefrina) durante la infusión.

Reacciones mediadas por la inmunidad

Se han observado reacciones mediadas por complejos inmunes de Tipo III, incluida la glomerulonefritis membranosa, con NAGLAZYME, al igual que con otras terapias de reemplazo enzimático. Si sobrevienen reacciones mediadas por la inmunidad, se deberá considerar la suspensión de la administración de NAGLAZYME, e iniciar el tratamiento médico pertinente. Se deberá sopesar los riesgos y beneficios de volver a administrar



NAGLAZYME después de una reacción mediada por la inmunidad. A algunos pacientes se les ha vuelto a administrar NAGLAZYME con éxito y continúan en tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Se deberá tener precaución cuando se administra NAGLAZYME a pacientes susceptibles a sobrecarga de volumen de fluido; como en pacientes que pesan 20 kg o menos, pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente, o pacientes con compromiso de la función cardíaca o respiratoria, porque puede sobrevenir una insuficiencia cardíaca congestiva. Debe haber medidas de soporte médico y de monitorización disponibles durante la infusión de NAGLAZYME y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados con base en las necesidades individuales del paciente.

Complicaciones respiratorias agudas asociadas con la administración

La apnea del sueño es frecuente en pacientes con MPS VI y la premedicación con antihistamínicos puede elevar el riesgo de episodios apneicos. La evaluación de la permeabilidad de la vía aérea debe ser considerada antes de la iniciación del tratamiento. Los pacientes que usan oxígeno suplementario o presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) durante el sueño deben tener estos tratamientos a mano durante la infusión en el evento de que sobrevenga una reacción a la infusión, o somnolencia/sueño profundo inducido por el uso de antihistamínicos. Debe considerarse retardar las infusiones de NAGLAZYME en pacientes que presentan una enfermedad febril o respiratoria aguda a causa de la posibilidad de compromiso respiratorio agudo durante la infusión de NAGLAZYME.

Reacciones a la infusión

A causa de las posibles reacciones a la infusión, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. A pesar de la premedicación habitual con antihistamínicos, se han producido reacciones a la infusión, algunas de ellas graves, en 33 de 59 (56%) pacientes tratados con NAGLAZYME. Algunas reacciones adversas serias durante infusión incluyeron edema laríngeo, apnea, pirexia, urticaria, dificultad respiratoria, angioedema y reacción anafilactoide. Las reacciones adversas graves incluyeron urticaria, dolor torácico, erupción cutánea, disnea, apnea, edema laríngeo y conjuntivitis.

Los síntomas más frecuentes de reacciones a la infusión relacionadas con el medicamento fueron pirexia, escalofríos, erupción cutánea, urticaria, disnea, náusea, vómito, prurito, eritema, dolor abdominal, hipertensión y cefalea. También se informaron casos de dificultad respiratoria, dolor torácico, hipotensión, angioedema, conjuntivitis, temblor y tos. Las reacciones a la infusión comenzaron desde la Semana 1 y hasta la Semana 146 de tratamiento con NAGLAZYME. Veintitrés de 33 pacientes (70%) experimentaron reacciones recurrentes a la infusión durante múltiples infusiones aunque no siempre en semanas consecutivas. Los síntomas casi siempre se redujeron haciendo más lenta o interrumpiendo temporalmente la infusión y con la administración adicional de antihistamínicos, antipiréticos y en ocasiones corticosteroides. La mayoría de los pacientes pudieron llevar a término sus infusiones. Las infusiones subsiguientes fueron manejadas con una velocidad más lenta de administración de NAGLAZYME, tratamiento con antihistamínicos profilácticos adicionales y, en el evento de una reacción más grave, tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Si se presentan reacciones graves a la infusión, suspenda de inmediato la infusión de NAGLAZYME e inicie el tratamiento pertinente. Se deben ponderar los riesgos y beneficios de volver a administrar NAGLAZYME después de una reacción grave.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se identificaron factores que predispongan a los pacientes a reacciones a la infusión. No hubo asociación entre la gravedad las de reacciones a la infusión y el título de anticuerpos anti-galsulfasa.

Compresión de la médula espinal/cervical

Compresión de la médula espinal/cervical (SCC) con mielopatía como resultado, es una complicación seria y conocida de la MPS VI. En el desarrollo normal de la enfermedad, se espera que se presente SCC, incluso en pacientes en tratamiento con Naglazyme. Ha habido reportes post-comercialización de pacientes en tratamiento con Naglazyme, que han experimentado el desarrollo o agravamiento de SCC, requiriendo cirugía de descompresión. Se deben monitorear los signos y síntomas de compresión de la médula espinal/cervical (incluyendo dolor de espalda, parálisis de las extremidades por debajo del nivel de compresión, incontinencia urinaria y fecal) en pacientes con MPS VI y suministrar el cuidado clínico apropiado.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse de forma directa con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El NAGLAZYME fue estudiado en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en el cual 19 pacientes recibieron infusiones semanales de 1 mg/kg de NAGLAZYME y 20 pacientes recibieron placebo; de los 39 pacientes 66% eran de sexo femenino y 62% eran de raza blanca, no hispanos. Los pacientes tenían edades de 5 a 29 años. Los pacientes tratados con NAGLAZYME eran cerca de 3 años mayores que los pacientes tratados con placebo (edad promedio 13,7 años frente a 10,7 años, respectivamente).

Las reacciones adversas serias experimentadas en este estudio incluyen apnea, pirexia y dificultad respiratoria. Las reacciones adversas graves incluyen dolor torácico, disnea, edema laríngeo y conjuntivitis. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervenciones fueron las reacciones a la infusión. En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas que sobrevivieron en el estudio placebo controlado en por lo menos 2 pacientes más en el grupo tratado con NAGLAZYME que en el grupo tratado con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas que sobrevivieron en el estudio placebo controlado en por lo menos 2 pacientes más en el grupo de NAGLAZYME que en el grupo de placebo

Término preferido del MedDRA	NAGLAZYME (n = 19)	Placebo (n = 20*)
	No. Pacientes (%)	No. Pacientes (%)
Todos	19 (100)	20 (100)
Dolor abdominal	9 (47)	7 (35)
Dolor de oído	8 (42)	4 (20)
Artralgia	8 (42)	5 (25)
Dolor	6 (32)	1 (5)
Conjuntivitis	4 (21)	0
Disnea	4 (21)	2 (10)
Erupción cutánea	4 (21)	2 (10)
Escalofríos	4 (21)	0
Dolor torácico	3 (16)	1 (5)
Faringitis	2 (11)	0
Arreflexia	2 (11)	0
Opacidad de la cornea	2 (11)	0
Gastroenteritis	2 (11)	0
Hipertensión	2 (11)	0
Malestar general	2 (11)	0
Congestión nasal	2 (11)	0
Hernia umbilical	2 (11)	0
Deterioro de la audición	2 (11)	0
*Uno de los 20 pacientes en el grupo de placebo abandonó el estudio después de la infusión de la Semana 4		

Se llevaron a cabo 4 estudios clínicos a rótulo abierto en pacientes de MPS VI con edades de 3 meses a 29 años con NAGLAZYME administrado en dosis de 0,2 mg/kg (n = 2), 1 mg/kg (n = 55) y 2 mg/kg (n = 2). La exposición media a la dosis recomendada de NAGLAZYME (1 mg/kg) fue de 138 semanas (intervalo = 54 a 261 semanas). Dos bebés (12,1 meses y 12,7 meses) se expusieron a 2 mg/kg de NAGLAZYME durante 105 y 81 semanas, respectivamente. Además de las que se enumeran en la Tabla 1, reacciones adversas frecuentes observadas en los estudios a rótulo abierto incluyen prurito, urticaria, pirexia, cefalea, náusea y vómito. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervenciones fueron las reacciones a la infusión. Las reacciones adversas serias incluyeron edema laríngeo, urticaria, angioedema y otras reacciones alérgicas. Las reacciones adversas graves incluyeron urticaria, erupción cutánea y dolor abdominal.

Los eventos adversos observados en cuatro estudios a rótulo abierto (hasta 261 semanas de tratamiento) no fueron diferentes en naturaleza o gravedad a los observados en el estudio placebo controlado. Ningún paciente interrumpió la terapia durante el tratamiento a rótulo abierto con NAGLAZYME debido a eventos adversos.

Immunogenicidad

Noventa y ocho por ciento (53/54) de los pacientes tratados con NAGLAZYME y evaluable para la presencia de anticuerpos a galsulfasa desarrollaron anticuerpos anti-galsulfasa de tipo IgG dentro de las 4 a 8 semanas de tratamiento (en cuatro estudios clínicos). En 19 pacientes tratados con NAGLAZYME del estudio placebo controlado, se analizaron las



muestras de suero para determinar una posible relación entre desarrollo de anticuerpos anti-galsulfasa y las medidas de desenlace clínico. Los 19 pacientes tratados con NAGLAZYME desarrollaron anticuerpos específicos contra la galsulfasa; sin embargo, el análisis no reveló una relación predictiva coherente entre el título total de anticuerpos, anticuerpos neutralizadores o IgE y reacciones asociadas con la infusión, niveles urinarios de glucosaminoglucano (GAG), o mediciones de resistencia física. Los anticuerpos se valoraron para determinar la capacidad de inhibir la actividad enzimática pero no la captación celular.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de las pruebas fueron considerados positivos para anticuerpos contra la galsulfasa usando determinaciones específicas y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la determinación. Además, la incidencia observada de anticuerpos en una determinación puede estar influenciada por varios factores que incluyen el manejo de la muestra, el horario de recogida de la muestra, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra la galsulfasa con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del NAGLAZYME. Dado que estas reacciones son informadas de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Además de las reacciones a la infusión informadas en estudios clínicos, reacciones serias que se presentaron durante la infusión de NAGLAZYME en la experiencia de mercadeo en el mundo entero incluyen anafilaxia, choque, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia respiratoria.

Otras reacciones a la infusión incluyeron pirexia, eritema, palidez, bradicardia, taquicardia, hipoxia, cianosis, taquipnea y parestesias.

Durante la vigilancia post-comercialización, se ha presentado un único caso de nefropatía membranosa y unos pocos casos de trombocitopenia. En el caso de nefropatía membranosa, la biopsia renal reveló complejos galsulfasainmunoglobulina en los glomérulos. Tanto con la nefropatía membranosa como con la trombocitopenia, se han hecho nuevos intentos exitosos de tratar a los pacientes y siguen recibiendo NAGLAZYME.

Interacciones:

No se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

El régimen de dosificación recomendado de NAGLAZYME es de 1 mg por kg de peso corporal administrado una vez a la semana en infusión intravenosa. Se recomienda dar premedicación con antihistamínicos con o sin antipiréticos 30 a 60 minutos antes del comienzo de la infusión.

El volumen total de la infusión deberá administrarse en un tiempo no menor de 4 horas. NAGLAZYME debe diluirse con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, hasta

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un volumen final de 250 mL y administrarse en infusión intravenosa controlada con bomba de infusión. La velocidad de infusión inicial debe ser de 6 mL por hora durante la primera hora. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad de infusión se puede aumentar hasta 80 mL por hora durante las 3 horas restantes. El tiempo de infusión se puede prolongar hasta 20 horas si sobrevienen reacciones a la infusión.

En pacientes que pesen menos de 20 kg y los que son susceptibles a sobrecargas de volumen de fluido, los médicos pueden considerar diluir NAGLAZYME en un volumen de 100 mL. La velocidad de infusión (mL por hora) debe reducirse de manera que la duración total de la infusión sigue siendo no menor de 4 horas.

Cada vial de NAGLAZYME proporciona 5 mg de galsulfasa (expresada como contenido de proteína) en 5 mL de solución y es para un solo uso. El vial no se debe usar más de una vez. La solución concentrada para infusión se tiene que diluir con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, usando técnica aséptica. Administre Naglazyme diluido a los pacientes, usando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0.2 micras. No hay información sobre la compatibilidad de NAGLAZYME diluido con los recipientes de vidrio.

Instrucciones para el uso

Prepare y use NAGLAZYME de acuerdo con las siguientes etapas. Use una técnica aséptica.

a. Determine el número de viales que se van a usar con base en el peso del paciente y la dosis recomendada de 1 mg por kg: $\text{Peso del paciente (kg)} \times 1 \text{ mL/kg de NAGLAZYME} = \text{Número total de mL de NAGLAZYME}$

$\text{Número total de mL de NAGLAZYME} \div 5 \text{ mL por vial} = \text{Número total de viales}$

Redondee hasta el siguiente vial completo. Extraiga el número requerido de viales del refrigerador para dejar que alcancen temperatura ambiente. No se debe dejar que los viales permanezcan a temperatura ambiente durante más de 24 horas antes de su dilución. Los viales no se pueden calentar en horno convencional o de microondas.

b. Antes de extraer la solución de NAGLAZYME del vial, haga una inspección visual de cada vial en busca de material en partículas y cambios de coloración.

La solución de NAGLAZYME debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido. Puede haber cierta traslucidez en la solución. No se deberá usar si la solución presenta cambios de coloración o si se evidencia material en partículas en la solución.

c. De una bolsa de infusión de 250 mL de solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, extraiga y deseche un volumen igual al volumen de solución de NAGLAZYME que se va a añadir. Si usa una bolsa de infusión de 100 mL, este paso no es necesario.

d. Extraiga lentamente el volumen calculado de NAGLAZYME del número adecuado de viales teniendo la precaución de evitar agitarlos excesivamente. No use aguja de filtro, porque esto puede ocasionar agitación. La agitación puede desnaturalizar el NAGLAZYME, lo que hará que pierda su actividad Biológica.

e. Añada despacio la solución de NAGLAZYME a la solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, teniendo la precaución de evitar la agitación de las soluciones. No use una aguja de filtro.

f. Haga una rotación suave de la bolsa de infusión para asegurar la distribución adecuada del NAGLAZYME. No agite la solución.

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



g. Administre Naglazyme diluido a los pacientes, usando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0.2 micras.

NAGLAZYME no contiene preservativos; por tal razón, después de hecha la dilución con solución salina, las bolsas de infusión se deben usar de inmediato.

Si el uso inmediato no es posible, la solución diluida tiene que guardarse en el refrigerador a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) y administrarla dentro de las siguientes 48 horas contadas desde el momento de la dilución hasta la terminación de la administración.

A menos que sea durante la infusión, no se debe almacenar la solución diluida de NAGLAZYME a temperatura ambiente. Deberá disponerse del producto sin utilizar o el material de desecho de conformidad con requisitos locales.

NAGLAZYME no se debe infundir con otros productos en las bolsas de infusión.

No se ha evaluado la compatibilidad de NAGLAZYME en solución con otros productos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado 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 v4 2016 allegado mediante radicado No. 20201256260
- Información para prescribir v4 2016 allegado mediante radicado No. 20201256260

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.4. BENEFIX® 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19904609
Radicado : 20191184541 / 20211007320
Fecha : 19/01/2021
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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

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 ^e ; rubefacción ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{a,p} ; trombosis venosa profunda ^a ; trombosis ^o ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^g ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ⁱ ; dolor en el sitio de infusión ^j	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^{o,q}

^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.

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFix[®], ver inserto.

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 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. 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 Hematomas no complicados, 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 respuesta al Auto No. 2020012963 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 numeral 3.6.8., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191184541
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191184541

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, 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 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, laringoespasmo, 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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

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 ^e ; rubefacción ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{a,p} ; trombosis venosa profunda ^a ; trombosis ^o ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^g ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ⁱ ; dolor en el sitio de infusión ^j	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^{o,q}
^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.				

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFix[®], ver inserto.

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. 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:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191184541.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 9.1 del producto BENEFIX. De ser aprobada su renovación, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.5. FENOGEST® 225 UI

Expediente : 20075497
Radicado : 20201027632 / 20201253863
Fecha : 29/12/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 225UI 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 medicamento asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
Embarazo y lactancia.
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.
Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
Fallo testicular primario

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 $> 5.500 \text{ pg/ml}$ o $> 20.200 \text{ pmol/l}$ 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.

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:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

Dosificación:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo. El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.



El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta Óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenagest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

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 respuesta al Auto No. 2020015442 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociado al proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto e información para pacientes Versión 2 allegado mediante radicado No. 20201253863
- Información para prescribir versión 2 allegada mediante radicado No. 20201253863

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, 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 jeringa prellenada contiene 225UI de Hormona folículo 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 y lactancia.

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.

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Fallo testicular primario

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, 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.

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 teratogénico 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:

Dosificación:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo. El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IU).

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

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

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto e información para pacientes versión 2 y la información para prescribir versión 2 allegados mediante radicado No. 20201253863.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.2 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.

Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.6. FENOGEST 150 UI

Expediente : 20075495
Radicado : 20201027611 / 20201253860
Fecha : 29/12/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

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 (TRA).

Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y lactancia.

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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tumores hipotalámicos o hipofisarios.

Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento. +

Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo.

Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Fallo testicular primario

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, 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 $> 5.500 \text{ pg/ml}$ o $> 20.200 \text{ pmol/l}$ 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 espermiogramas 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[®].

Lactancia

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

Dosificación:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo. El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta Óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

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 respuesta al Auto No. 2020015445 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociado al 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. 20201253860
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201253860

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, 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 jeringa prellenada contiene 150UI de Hormona folículo estimulante (FSH) recombinante

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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 (TRA).

Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y lactancia.

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.

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Fallo testicular primario

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, mamaros 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)

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

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 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.

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 teratogénico 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, mastalgia, 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:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

Dosificación:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® esta destinado a la administracion subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovarica para el desarrollo folicular multiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologias de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulacion para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulacion implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo. El tratamiento se continua hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no mas de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la ultima inyeccion de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberara el óvulo despues de la administracion de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstruan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeras 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografia y/o secrecion de estrogenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima ho suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reinicar el tratamiento con una dosis inicial mas alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta Optima, se debe administrar una única inyeccion de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administracion de

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

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

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto e información para pacientes versión 1 y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201253860.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.2 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.

Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.7. ALBÚMINA HUMANA 20% BIOTEST

Expediente : 19907095
Radicado : 20211014947
Fecha : 01/02/2021
Interesado : Biotest Pharma GMBH

Composición:

Cada vial de 50 ml contiene 10 g de proteína de plasma humano de la cual por lo menos 96 % es albúmina humana.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Restauración y mantenimiento de volumen de sangre circulante donde la deficiencia de volumen ha sido demostrada y es apropiado el uso de un coloide.

La elección de albúmina en lugar de coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente individual, con base en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a preparaciones de albúmina o cualquiera de los excipientes enumerados

Precauciones y advertencias:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico que requiere suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

La Albúmina debería utilizarse con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de tales condiciones son:

- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Hipertensión
- Várices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post renal

El efecto osmótico coloidal de la albúmina humana 200 g/l es aproximadamente 4 veces aquel del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administra albúmina concentrada, debe tenerse cuidado de garantizar la hidratación adecuada del paciente.

Los pacientes deberían monitorearse cuidadosamente para resguardarles de sobrecarga circulatoria e hiper hidratación.

Soluciones de albúmina humana de 200 - 250 g/l son relativamente bajas en electrolitos en comparación con las soluciones de albúmina humana de 40 - 50 g/l.

Cuando se suministra albúmina, el estatus de electrolitos del paciente debería monitorearse y tomarse pasos apropiados para restablecer o mantener el equilibrio de electrolitos.

Las soluciones de albúmina no deben diluirse con agua para inyección ya que esto puede causar hemólisis en los receptores.

Si volúmenes comparativamente grandes deben remplazarse, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Debe tenerse cuidado de garantizar la sustitución adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y velocidad de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. Al primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o presión sanguínea incrementada, presión venosa elevada y edema pulmonar, la infusión debe detenerse inmediatamente.

Medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en cuanto a marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / retiro de los virus. A pesar de esto, cuando los medicamentos preparados de sangre o plasma humanos se administran, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Eso también aplica a virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

No hay ningún informe de transmisiones virales con albúmina fabricada de acuerdo a las especificaciones de la farmacopea europea mediante procesos establecidos. Se

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda fuertemente que cada vez que se administre Albúmina humana 20 % (200 g/l) a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registren con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Este medicamento contiene 122 mmol de sodio por litro. A ser tomado en consideración por parte de pacientes en una dieta con sodio controlado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

La seguridad de Albúmina humana 20 % (200 g/l) para uso en embarazo en humanos no ha sido establecido en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, la experiencia clínica con albúmina sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre el curso del embarazo, o sobre el feto ni el neonato.

Estudios experimentales en animales son insuficientes para valorar la seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y post natal.

Sin embargo, la albúmina humana es un constituyente normal de la sangre humana.

Reacciones adversas:

Reacciones leves tales como rubor, urticaria, fiebre y náusea ocurren raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se disminuye la velocidad de infusión o la infusión se detiene. De forma muy rara, pueden ocurrir reacciones severas tan extremas como shock. En estos casos, la infusión debería detenerse y debería iniciarse un tratamiento apropiado.

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de autorización del medicamento es importante. Éste permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. A los profesionales del cuidado de la salud se le solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa al correo electrónico farmaco.vigilancia@grupoamarey.com

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros productos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis requerida depende del tamaño del paciente, la severidad del trauma o enfermedad y de la pérdida continua de fluido o proteína. Las medidas de idoneidad del volumen circulante y no de los niveles de albúmina plasmática deberían utilizarse para determinar la dosis requerida.

Si debe administrarse albúmina humana, debería monitorearse el desempeño hemodinámico regularmente; esto puede incluir:

- Presión sanguínea arterial y frecuencia de pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar de enclavamiento
- Salida de orina
- Electrolitos
- Hematocrito / hemoglobina

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01/2016 allegado mediante radicado No. 20211014947
- Información para prescribir versión 05/2020 allegado mediante radicado No. 20211014947

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. OBIZUR®

Expediente : 20078765
Radicado : 20211028851
Fecha : 19/02/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 500 U de Susoctocog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A adquirida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad: Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

- Hipersensibilidad: Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OBIZUR. El medicamento contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster.

Se debe informar a los pacientes de que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar con su

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicho acontecimiento.

- Inhibidores: Se detectaron anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (cuantificados mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda) tanto antes como después de la exposición a OBIZUR. En el momento basal se registraron concentraciones de inhibidores de hasta 29 unidades Bethesda, sin bien los pacientes respondieron favorablemente a OBIZUR. Se recomienda basar el tratamiento en el juicio clínico y no en la detección de anticuerpos inhibidores mediante el ensayo Bethesda. También se han descrito reacciones anamnésicas con aumento de inhibidores del factor VIII humano y/o del factor VIII porcino en pacientes tratados con OBIZUR. Estos aumentos anamnésicos pueden producir una falta de respuesta a OBIZUR.

Hay una falta de información clínica sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR tras una administración repetida. Por tanto, OBIZUR solo se debe administrar cuando se considere clínicamente necesario. La purpura cutánea extensa no requiere tratamiento necesariamente.

OBIZUR se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster. No se detectaron anticuerpos contra la proteína de las células renales de cría de hámster en los pacientes después de la exposición a OBIZUR.

Una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables.

Si es necesaria una cateterización venosa, se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, tales como trombosis en el lugar de colocación del catéter.

La actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa. Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico. Se recomienda utilizar el ensayo de una fase, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de OBIZUR.

- Complicaciones cardiovasculares: En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Contenido de sodio: OBIZUR contiene 4,6 mg de sodio en 1 ml de solución reconstituida en cada vial, lo que equivale al 0,23 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Por ejemplo, para un paciente de 70 kg utilizando la dosis recomendada de 200 U/kg se necesitarían 28 viales, lo que supondría una ingesta de sodio de 128,8 mg por tratamiento. Esto equivale al 6,44 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS.

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad: Se pueden producir casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzada en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido el shock).

Los pacientes con hemofilia adquirida pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino. Los anticuerpos inhibidores, incluidas las respuestas anamnésicas, pueden ocasionar una falta de respuesta a OBIZUR.

- Tabla de reacciones adversas: La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés, y nivel del término preferente). En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se pudo evaluar la seguridad en 29 pacientes adultos. Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Resultado positivo en el ensayo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (ver sección 4.4)	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anamnésica	Muy frecuentes

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

Interacciones:

No se han notificado interacciones de OBIZUR con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Monitorización del tratamiento: El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.



Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

- Posología: La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa.

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

Dosis inicial (U/kg) , concentración del medicamento (U/vial) × peso corporal (kg) = número de viales

por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$200 \text{ U/kg} , 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media. La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

- Fase inicial

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia
y sangrado articular			clínica y se puede ajustar en función de la respuesta	
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %		para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	la respuesta clínica y la actividad de factor VIII cuantificada

- Fase de cese del sangrado: Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo.

La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.

La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

- Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia congénita con inhibidores o en la hemofilia adquirida.

No se dispone de datos.

- Forma de administración:

Vía intravenosa.

El volumen total de OBIZUR reconstituido se debe administrar a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica.

Uso institucional.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto SmPC versión 10 allegado mediante radicado No. 20211028851

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir SmPC versión 10 allegado mediante radicado No. 20211028851

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. TEOTIDE®

Expediente : 20084031
Radicado : 20211029702
Fecha : 19/02/2021
Interesado : Willow Pharma S.A.S

Composición:

- Teriparatida (Rhpth [1-34] Hormona Recombinante Humana Paratiroidea) 250.0 mcg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Teotide® está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis, en el tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5 mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una DMO baja.

Contraindicaciones:

Teotide® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Estudios reportados en ratas indican un incremento en la aparición de osteosarcoma, relacionado con el tiempo de administración de teriparatida. Se recomienda una duración de tratamiento menor o igual a 2 años. Teotide® no ha sido estudiado en la población pediátrica. En los pacientes pediátricos se incrementa el riesgo de osteosarcoma y no puede ser usado en pacientes pediátricos y jóvenes que tengan una epífisis abierta.

Precauciones:

Urolitiasis: La teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, por el riesgo potencial de empeoramiento.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Hipotensión ortostática: En los ensayos clínicos a corto plazo realizados se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente unos minutos y unas pocas horas después. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. **Población adulta más joven:** La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse. **Duración del tratamiento:** Estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Reacciones adversas:

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

- Muy común (> 1/10),
- Comunes (> 1/100 a < 1/10),
- Infrecuente (> 1/1.000 a < 1/100),
- Raras (> 1/10.000 a < 1/1.000),
- Muy rara (< 1/10.000),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los eventos adversos informados más comúnmente en pacientes tratados con teriparatida son náuseas, dolor en extremidades, dolor de cabeza y mareos. Una visión general de efectos adversos reportados con teriparatida durante ensayos clínicos realizados por el innovador se presenta en las tablas I, II y III.

Tabla I: Eventos adversos muy comunes (> 1/10)			
Sistema Organo Clase	Evento Adverso	Teriparatida (%)	Placebo (%)
Musculo-esqueleticas y del tejido conectivo y trastornos óseos	Dolor en miembro	10.0	9.0

Tabla II: Eventos adversos muy comunes (> 1/100 a <1/10)			
Sistema órgano clase	Evento adverso	Teriparatida (%)	Placebo (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Anemia	1.7	1.3
Metabolismo y trastornos alimenticios	Hipercolesterolemia	2.6	2.3
Trastornos psiquiátricos	Depresión	4.1	2.5
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	8.0	5.2
	Dolor de cabeza	7.7	7.4
Trastornos del oído y laberinto	Ciática	1.3	0.7
	Vértigo	3.6	2.5
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	1.4	1.2
Trastornos vasculares	Hipotensión	1.0	1.0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	3.3	2.3
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	8.5	6.2
	Vómitos	3.3	2.6
	Hernia de hiato	1.0	0.9
	Reflujo gastroesofágico enfermedad	1.0	0.4
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Aumento de la sudoración	1.9	1.3
Músculo-esqueléticas y del tejido conectivo y trastornos óseos	Calambres musculares	3.6	2.9
Trastornos generales y administración Condiciones de la prueba:	Fatiga	4.8	4.3
	Dolor en el pecho	3.8	3.5
	Astenia	1.6	1.2

Teriparatida aumenta las concentraciones de ácido úrico del suero. Sin embargo, la hiperuricemia no resulta en un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

Se detectaron anticuerpos que inducían con teriparatida en mujeres que recibieron teriparatida.

Generalmente, se detectaron primero los anticuerpos después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de retiro de la terapia. Hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la densidad mineral (DMO) del hueso. Ha habido informes espontáneos de las siguientes reacciones adversas

Tabla III: Eventos adversos poco comunes (> 1/1,000 a <1/100)			
Sistema órgano clase	Evento adverso	Teriparatida	Placebo
Trastornos cardíacos	Taquicardia	0.9	0.9
	Enfisema	0.3	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Trastornos mediastínicos			
Trastornos gastrointestinales	Hemorroides	0.9	0.4
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria	0.6	0.3
	Poliuria	0.3	0.1
	Urgencia de micción	0.3	0
	Eritema en el sitio de inyección	0.7	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de	0.3	0.1
Investigaciones	Aumento de peso	0.7	0.3
	Soplo del corazón	0.4	0.1

Interacciones:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones esporádicas de casos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos. La teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida y no se observó ninguna interacción clínicamente significativa. La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida, no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina, ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: 20 mcg / día, por un tiempo no mayor a 24 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de 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. 20211029702

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. GAMMAGLOBULINA HUMANA ANTITETÁNICA PASTEURIZADA GRIFOLS 250 UI

Expediente : 19940369
Radicado : 20201022381 / 20211024824
Fecha : 15/02/2021
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.

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:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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.

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 respuesta al Auto No. 2020015441 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, para dar



respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 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.

3.6.11. MENOPUR® 1200UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20073613
Radicado : 20201015449 / 20201108778 / 20211025355 / 20211028374
Fecha : 18/02/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Menotropina equivalente a LH Actividad 1200 UI y FSH Actividad 1200 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

MENOPUR está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

MENOPUR está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Interacciones:

Clase de Sistema de Órganos	Común (> 1/100 a < 1/10)	Poco común (>1/1,000 a <1/100)	Rara (>1/10,000 a >1/1,000)	Desconocida
Trastornos oculares				Trastornos visuales ^a
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal. Distensión abdominal. Náuseas	Vómito Malestar abdominal. Diarrea		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección ^b	Fatiga		Pirexia. Malestar
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad ^c
Investigaciones				Aumento de peso
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos				Dolor musculoesquelético ^d
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareo		
Desórdenes del sistema reproductivo	OHSS ^e . Dolor pélvico ^f	Quiste ovárico. Molestias en los senos ^g		Torsión ovárica ^e
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel			Acné. Sarpullido	Prurito. Urticaria
Trastornos vasculares		Sofocos		Tromboembolismo ^e
^a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver. ^b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección. ^c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados. ^d El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades. ^e En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica. ^f El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero ^g Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.				

No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con MENOPUR.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MENOPUR para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con MENOPUR debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con MENOPUR debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de MENOPUR. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):



En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MENOPUR es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MENOPUR.

Método de administración

MENOPUR 1200 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015440 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión v. 20170911v_2 allegado mediante radicado No. 20201015449
- Información para prescribir v. CCDS2012-07 versión 05 allegado mediante radicado No. 20201015449

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

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.12. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPA

Expediente : 19904509
Radicado : 20201038191 / 20201048313 / 20201077488 / 20211016056
Fecha : 02/02/2021
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide Diftérico no menos de 2UI
Toxoide Tetánico no menos de 20UI
Toxoide Pertussis 8 mcg
Hemaglutinina Filamentosa 8 mcg
Pertactina 2,5 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante.

Contraindicaciones:

Boostrix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina.

Boostrix está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- Temperatura mayor o igual que 40,0 °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- Llanto persistente e inconsolable de duración 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix™ a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1931 adultos, adolescentes y niños (mayores de 10 años).

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras: $< 1/10.000$

Niños de 4 a 9 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: alteración de la atención

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C (incluida fiebre > 39 °C)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección (como induración), dolor

Adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, faringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Frecuentes: mareos

Poco frecuentes: síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, vómitos

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga, malestar general

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C, reacciones en el lugar de inyección (como masa en el lugar de inyección y absceso estéril en el lugar de inyección)

Poco frecuentes: fiebre > 39 °C, enfermedad similar a la influenza, dolor

Reactogenicidad después de dosis repetida de Boostrix™

Los datos obtenidos de 146 sujetos sugieren que con la vacunación repetida conforme a un esquema de 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años de edad) ocurre un pequeño aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Los sujetos con primovacunación completa de 4 dosis de DTPw seguida por una dosis de Boostrix™ aproximadamente a los 10 años de edad mostraron un aumento de la reactogenicidad local después de una dosis de Boostrix™ adicional administrada 10 años después.

Datos de post-comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: angioedema

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones (con o sin fiebre)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: urticaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Raras: inflamación generalizada en el miembro donde se aplicó la vacuna, astenia

Interacciones:

Es improbable que el uso concomitante con otras vacunas inactivadas y con inmunoglobulina provoque interferencias con las respuestas inmunes.

Cuando se considere necesario, Boostrix puede administrarse simultáneamente con otras vacunas o inmunoglobulinas.

Si se administra Boostrix al mismo tiempo que otra vacuna o inmunoglobulina inyectable, los productos deben administrarse siempre en lugares diferentes.

Como en el caso de otras vacunas, es posible que en pacientes que estén siendo tratados con terapia de inmunosupresión o en pacientes con inmunodeficiencia no se obtenga una respuesta adecuada. En estos pacientes, cuando se necesite una vacuna del tétanos para una herida con posibilidad de infección de tétanos se empleará una vacuna sólo del tétanos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 mL de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015439 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS10/IP111 allegado mediante radicado No. 20201038191
- Información para prescribir versión GDS10/IP111 allegado mediante radicado No. 20201038191

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

3.6.13. FENOGEST 300 UI

Expediente : 20075498
Radicado : 20201062252 / 20211012214
Fecha : 27/01/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada 0.6mL contienen 300UI de Hormona Foliculo estimulante (FSH) recombinante

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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 y lactancia.
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.
Fallo testicular primario.
Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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®.

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:

Acta No. 08 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y grupo etario:

Dosificación:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo.

El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima

no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

Grupo Etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo con el 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 respuesta al Auto No. 2020016873 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.19, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto e Información para pacientes versión 1 allegado mediante radicado No. 20211012214
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20211012214

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 FLUQUADRI® VACUNA ANTIFLUENZA 0.25 mL

Expediente : 20078419
Radicado : 20201131688 / 20211009937
Fecha : 25/01/2021
Interesado : Sanofi Pasteur INC.

Composición: Una dosis de 0.25mL contiene:

7,5 mcg de Virus análogo a A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09
7,5 mcg de Virus análogo a A/South Australia/34/2019 (H3N2)
7,5 mcg de Virus análogo a B/Phuket/3073/2013
7,5 mcg de Virus análogo a B/Washington/02/2019

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

FLUQUADRI® es una vacuna anti influenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos a y b contenidos en la vacuna.

El uso de FluQuadri se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones:

La administración de FluQuadri está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha notificado recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión de administrar FluQuadri debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

Prevención y gestión de reacciones alérgicas

Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunocompetencia alterada

Si se administra FluQuadri a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Niños de 6 meses a 8 años de edad

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., niños de entre 6 y 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de FluQuadri o de una de dos formulaciones de una vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación, mientras que niños de entre 3 y 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FluQuadri, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). Para los participantes que recibieron dos dosis, estas se administraron con un intervalo de aproximadamente 4 semanas. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1841 niños de 6 a 35 meses de edad y 2506 niños de 3 a 8 años de edad.

En los niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fueron dolor (57,0%)^a o sensibilidad (54,1%)^b, eritema (37,3%) e hinchazón (21,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron irritabilidad (54,0%)^b, llanto anormal (41,2%)^b, malestar general (38,1%)^a, somnolencia (37,7%)^b, pérdida del apetito (32,3%)^b, mialgia (26,7%)^a, vómitos (14,8%)^b y fiebre (14,3%). En niños 3 a 8 años de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fueron dolor (66,6%), eritema (34,1%) e hinchazón (24,8%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (38,6%), malestar general (31,9%) y dolor de cabeza (23,1%).

Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6%) receptores del grupo de FluQuadri, 4 (0,5%) receptores del grupo de TIV-1 y 4 (0,6%) receptores del grupo de TIV-2 experimentaron al menos un evento adverso grave; no se produjeron muertes. Durante todo el período del estudio, un total de 41 (1,4%) receptores en el grupo de FluQuadri, 7 (1,0%) receptores del grupo de TIV-1 y 14 (1,9%) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave. Tres eventos adversos graves se consideraron posiblemente relacionados con la vacunación: espasmo laríngeo en un receptor de FluQuadri y 2 episodios de convulsiones febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2. Se produjo una muerte en el grupo de TIV-1 (un ahogamiento 43 días después de la vacunación).

Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone. Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

Interacciones:

No se dispone de datos que evalúen la administración concomitante de FluQuadri y otras vacunas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Edad	Dosis	Calendario
De 6 meses a 35 meses	De 6 meses a 35 meses	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
De 36 meses a 8 años	Una o dos dosis, 0,5 mL cada una	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
A partir de 9 años	Una dosis, 0,5 mL	-

Condición de venta: Venta con formula 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. 2020014525 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 08 de 2021 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. 20201131688
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201131688

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

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 ACLARACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS IMPORTADOS DERIVADOS DE PLASMA HUMANO.

Radicado: 20201204995
Fecha: 14/12/2020
Interesado: Parexel International Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado se dirige a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en nombre de un cliente que está interesado en iniciar un proceso de autorización de comercialización para dos productos biológicos importados que se derivan de plasma humano y se fabrican en una compañía farmacéutica. Si bien el Decreto 1782 de 2014 “Por el cual se establecen los requisitos y procedimiento para las Evaluaciones Farmacológicas y Farmacéuticas de medicamentos biológicos en el proceso de registro sanitario” considera a los productos derivados del plasma como especialidades medicinales de origen biológico para uso humano, el interesado manifiesta no ha encontrado consideraciones especiales para este tipo de productos. En consecuencia, solicita apoyo de la Sala para aclarar algunos puntos con el fin de presentar la información adecuada para la evaluación farmacéutica y posterior registro sanitario:

- ¿Hay legislación adicional o específica que se debe tener en cuenta para la evaluación farmacológica de este tipo de productos (Derivados de plasma) fabricados por una compañía extranjera de Asia, como Corea del Sur?
- ¿Hay alguna excepción de los requerimientos descritos en el Decreto 1782 del 2014 para este tipo de productos (Derivados de plasma)?
- ¿Podrían confirmar cual es la mejor ruta (expediente complete, abreviada o abreviada de comparabilidad) de las descritas en el Decreto 1782 del 2014 para solicitar la evaluación farmacológica tomando en cuenta la descripción productos?
- ¿Considerando que el reporte de comparabilidad es específico solo para productos biosimilares es este reporte obligatorio para productos derivados de plasma que contienen Albúmina Sérica Humana o Inmunoglobulina Humana Normal?
- En caso de que la respuesta al punto anterior sea afirmativa. ¿Podrían confirmar cual sería el producto comparador o de referencia?
- ¿Teniendo en cuenta que estos dos productos se han utilizado durante muchos años, el solicitante quisiera preguntar si estos datos podrían considerarse suficientes para respaldar la autorización de comercialización para todas las indicaciones buscadas, sin solicitar un

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nuevo estudio clínico para los dos productos? Además, para las inmunoglobulinas, si la Agencia no acepta los datos clínicos actuales, ¿es posible obtener la aprobación de la inmunoglobulina humana normal con una sola indicación (PTI) en lugar de buscar todas las indicaciones de inmunoglobulina?

- ¿Es la inspección en Buenas Prácticas de Manufactura requerida en las instalaciones del fabricante, teniendo en cuenta que no está certificado por FDA, EMEA o países de referencia? Si la respuesta es afirmativa, es obligatoria la certificación antes de someter la solicitud de evaluación farmacológica/registro sanitario o puede ser hecha en paralelo? Debido a la emergencia ocasionada por COVID 19, ¿Es posible que la agencia lleve a cabo inspecciones mediante videoconferencia o evaluación de documentación, en lugar de una inspección en el sitio?

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

1. ¿Hay legislación adicional o específica que se debe tener en cuenta para la evaluación farmacológica de este tipo de productos (Derivados de plasma) fabricados por una compañía extranjera de Asia, como Corea del Sur?

Respuesta: La única legislación técnica aplicable durante la evaluación de los hemoderivados es el Decreto 1782 de 2014. Sin embargo, se aprovecha la oportunidad para aclarar que tal como establece el artículo 11 de este mismo decreto:

[...]La descripción detallada del proceso de fabricación mencionada en el literal f) incluirá para el ingrediente farmacéutico activo biológico una descripción de las etapas de obtención, purificación, caracterización, control de calidad, estabilidad y actividad biológica. Si se trata de células, tejidos o fluidos ya sean de origen humano o animal, se deberá detallar el proceso de donación, selección, obtención y descripción de los protocolos y características particulares para garantizar la calidad y reducir riesgos. [...]

Para dar cumplimiento a este requisito, las monografías oficiales de las farmacopeas USP "<118> Plasma humano"; y Europea "0853 Human plasma for fractionation" son referencia.

Cabe agregar que, para el grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos biológicos, el documento expedido por la EMA "GUIDELINE ON THE SCIENTIFIC DATA REQUIREMENTS FOR A PLASMA MASTER FILE (PMF) Revision 1" es referencia técnica, debido a que implícitamente recoge con mayor detalle los requisitos establecidos por las monografías de la farmacopea europea antes citadas.

Adicionalmente, más adelante menciona:

[...] Adicionalmente, si en la producción industrial de un medicamento biológico se utilizan como materia prima o insumas, componentes anatómicos de origen humano (células, tejidos o fluidos), el solicitante aportará la certificación del cumplimiento de la regulación vigente en materia de Estándares Técnicos, Higiénicos y Sanitarios, o su equivalente, expedido por la autoridad competente del país de origen. [...]

Por lo cual, para el caso de los hemoderivados los centros de recolección de plasma deben cumplir con la regulación del país de origen para esta actividad.



2. ¿Hay alguna excepción de los requerimientos descritos en el Decreto 1782 del 2014 para este tipo de productos (Derivados de plasma)?

Respuesta: No existe excepción alguna para este tipo de productos.

3. ¿Podrían confirmar cual es la mejor ruta (expediente completo, abreviada o abreviada de comparabilidad) de las descritas en el Decreto 1782 del 2014 para solicitar la evaluación farmacológica tomando en cuenta la descripción productos?

Respuesta: La única ruta aplicable a los medicamentos hemoderivados es la de "Expediente completo". Las rutas de "comparabilidad" y "comparabilidad abreviada" no son aplicables a este tipo de productos debido a la naturaleza del proceso de obtención.

4. ¿Considerando que el reporte de comparabilidad es específico solo para productos biosimilares. Es este reporte obligatorio para productos derivados de plasma que contienen Albúmina Sérica Humana o Inmunoglobulina Humana Normal?

Respuesta: No aplica. Ver respuesta al punto 3.

5. En caso de que la respuesta al punto anterior sea afirmativa. ¿Podrían confirmar cual sería el producto comparador o de referencia?

Respuesta: No aplica. Ver respuesta al punto 3.

6. ¿Teniendo en cuenta que estos dos productos se han utilizado durante muchos años, el solicitante quisiera preguntar si estos datos podrían considerarse suficientes para respaldar la autorización de comercialización para todas las indicaciones buscadas, sin solicitar un nuevo estudio clínico para los dos productos?

Respuesta: El interesado debe presentar estudios clínicos ajustados dependiendo del producto e indicación objeto de la solicitud.

Además, para las inmunoglobulinas, si la Agencia no acepta los datos clínicos actuales, ¿es posible obtener la aprobación de la inmunoglobulina humana normal con una sola indicación (PTI) en lugar de buscar todas las indicaciones de inmunoglobulina?

Respuesta: La Sala considera que se puede obtener la aprobación con una sola indicación en lugar de buscar todas las indicaciones de inmunoglobulina.

7. Es la inspección en Buenas Prácticas de Manufactura requerida en las instalaciones del fabricante, teniendo en cuenta que no está certificado por FDA, EMEA o países de referencia? Si la respuesta es afirmativa, es obligatoria la certificación antes de someter la solicitud de evaluación farmacológica/registro sanitario o puede ser hecha en paralelo? Debido a la emergencia ocasionada por COVID 19, ¿Es posible que la agencia lleve a cabo inspecciones mediante videoconferencia o evaluación de documentación, en lugar de una inspección en el sitio.

Respuesta: Si, el cumplimiento de las BPM por parte de las instalaciones del fabricante es exigible desde las actividades del plasma pooling hasta el envasado y etiquetado del producto terminado. La certificación es obligatoria antes de someter la solicitud de evaluación farmacológica/registro sanitario



3.7.2. HUMALOG KWIKPEN 200U/ML

Expediente : 20099738
Radicado : 20201164683
Fecha : 15/09/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición:

Cada mL contiene 200U de Insulina lispro

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto para usuario, versión: CDS05Feb2015 proposed TC v1.0 (15Jul20)
- Información para prescriptor, versión: CDS05Feb2015 Proposed TC v1.0 (15Jul20)
- Manual de Usuario, versión: CDL04Feb2016 Proposed TC v1.0 *15Jul20.

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

- Inserto para usuario, versión: CDS05Feb2015 proposed TC v1.0 (15Jul20)
- Información para prescriptor, versión: CDS05Feb2015 Proposed TC v1.0 (15Jul20)
- Manual de Usuario, versión: CDL04Feb2016 Proposed TC v1.0 *15Jul20.
- Nuevas Precauciones y advertencias
- Dosificación

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Cambiar un paciente a otro tipo o marca de insulina

La decisión de cambiar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo regular/soluble, NPH/isófana, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con insulina basal debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

Hipoglucemia e hiperglucemia

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociadas a la diabetes o medicamentos como los betabloqueantes.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente mortales.

Requerimientos de insulina y ajuste de la dosis

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Combinación de Humalog® con pioglitazona

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Humalog®. Si se utiliza la combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe suspender el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Prevención de errores de medicación cuando se utiliza insulina lispro (200 unidades/mL) en inyector (dispositivo) prellenado

La solución inyectable de insulina lispro que contiene 200 unidades/mL no se debe transferir desde el inyector (dispositivo) prellenado, el KwikPen, a una jeringa. Las marcas de la jeringa de insulina no indicarán la dosis correcta. Se puede producir una sobredosis causando hipoglucemia grave. La solución inyectable de insulina lispro que contiene 200 unidades/mL no se debe transferir del KwikPen a cualquier otro dispositivo de administración de insulina, incluyendo bombas de perfusión de insulina.

Se debe indicar a los pacientes que revisen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos concentraciones diferentes de Humalog® así como con otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades seleccionadas en el indicador de dosis del inyector (dispositivo). Por tanto, es necesario que los pacientes que se autoinyecten puedan leer el indicador de dosis del inyector (dispositivo). Se debe indicar a los pacientes invidentes o con visión escasa que pidan siempre ayuda/asistencia a otra persona con buena visión y que esté entrenada en la utilización del dispositivo de insulina.

Excipientes



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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre la exposición en un amplio número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulín dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Se debe aconsejar a las pacientes con diabetes que informen a su médico si están embarazadas o piensan quedarse embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Lactancia

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

Fertilidad

Insulina lispro no produjo anomalías en la fertilidad en estudios con animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos se puede ver afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un vehículo o utilizar máquinas).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes.

Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Dosificación:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog® puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog puede ser administrado poco después de las comidas.

Humalog® actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina soluble. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. La duración de los efectos de Humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Humalog se puede utilizar en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Inyectores (Dispositivos) Humalog KwikPen

Humalog KwikPen está disponible en dos concentraciones. Humalog KwikPen 200 unidades/mL [y Humalog KwikPen 100 unidades/mL, ver prospecto (inserto) por separado] administra de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 una unidad en una única inyección. El número de unidades de insulina se muestra en el visor de dosis del inyector (dispositivo) independientemente de la concentración y no se debe hacer una conversión de la dosis cuando se cambia al paciente a una nueva concentración o a un nuevo inyector (dispositivo) con incrementos de dosis diferentes.

Humalog KwikPen 200 unidades/mL se debe utilizar para el tratamiento de pacientes con diabetes que necesitan dosis diarias de más de 20 unidades de insulina de acción rápida. La solución de insulina lispro que contiene 200 unidades/mL no se debe sacar del inyector (dispositivo) prellenado (el KwikPen) ni mezclarse con cualquier otra insulina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En presencia de insuficiencia renal, las necesidades de insulina se pueden reducir.

Insuficiencia hepática

Las necesidades de insulina se pueden reducir en pacientes con insuficiencia hepática debido a la reducción de la gluconeogénesis y a la reducción de la degradación de la insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un aumento en la resistencia a la insulina puede conducir a un aumento de las necesidades de insulina.

Forma de administración

Humalog solución inyectable se debe administrar por vía subcutánea.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Se deben enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Humalog KwikPen 200 unidades/mL solución inyectable no se debe utilizar en una bomba de perfusión de insulina.

Humalog KwikPen 200 unidades/mL solución inyectable no se debe utilizar por vía intravenosa.

3.7.3

ZAFIMID® 50 MG
ZAFIMID® 100 MG

Expediente:

20146806 / 20146805

Radicado:

20181123825 / 20201169811
20181123815 / 20201161373

Fecha:

05/12/2020

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Safinamida

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Safinamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta del recurso de reposición (Declaración como nueva entidad química) interpuesto contra el concepto del Acta No. 14 de 2019, numeral 3.7.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra elementos para modificar el concepto previamente emitido, por tanto, ratifica lo conceptuado en el Acta No. 14 de 2019, numeral 3.7.2.; en el que entre otros se señala que la información presentada por el interesado se refiere a publicaciones basadas en estudios realizados por el desarrollador original del producto, en consecuencia, se apoya en la información presentada por el innovador.

3.7.4 CRITERIOS DE VALORACIÓN PRIMARIOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS FASE III PARA LA APROBACIÓN DE NUEVAS INDICACIONES Y/O NUEVOS PRODUCTOS DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN COLOMBIA.

Radicado: 20211028698

Fecha: 18/02/2021

Interesado: Aristizábal y Jiménez

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se proporcione una respuesta específica, sí o no, para cada una de las siguientes preguntas:

- ¿Es aceptado por la SEMNNIMB el criterio de valoración Disease-Free Survival también conocida como RFS supervivencia libre de recurrencia (Relapse Free Survival) para la aprobación de nuevos medicamentos e indicaciones en Oncología?
- ¿Es aceptado por la SEMNNIMB el criterio de valoración Event-Free Survival, supervivencia libre de eventos para la aprobación de nuevos medicamentos e indicaciones en Oncología?
- Es aceptado por la SEMNNIMB el criterio de valoración Tasa de respuesta objetiva (Objective Response Rate ORR) para la aprobación de nuevos medicamentos e indicaciones en Oncología?
- ¿Es aceptado por la SEMNNIMB el criterio de valoración Respuesta completa (Complete Response CR) para la aprobación de nuevos medicamentos e indicaciones en Oncología?
- ¿Es aceptado por la SEMNNIMB el criterio de valoración Supervivencia libre de progresión para la aprobación de nuevos medicamentos e indicaciones en Oncología?
- ¿Es aceptado por la SEMNNIMB el criterio de valoración Tiempo hasta la progresión (Progression-Free Survival PFS , Time to Progression TTP) para la aprobación de nuevos medicamentos e indicaciones en Oncología?

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cáncer, como en cualquier otra condición de salud, lo importante es demostrar que el medicamento en estudio produzca un beneficio de relevancia clínica en cantidad y/o calidad de vida en la indicación solicitada, las variables que menciona el interesado son subrogadas (indirectas) tanto de calidad como de cantidad de vida.

En el ámbito científico existe importante controversia en relación con aceptar de manera incondicional y dar por sentado que existe asociación entre variables subrogadas y desenlaces de relevancia clínica; cada caso es particular, así que cualquier efecto en las variables subrogadas (incluidas las mencionadas por el interesado) debe estar acompañado de evidencia empírica adicional que demuestre buena correlación con los desenlaces de relevancia clínica; no basta la opinión de expertos, en varias oportunidades se ha visto que efectos en variables subrogadas no se acompañan de efecto favorable en calidad y/o cantidad de vida.

Adicionalmente, ninguna intervención está exenta de efectos adversos de la más diversa índole, que también afectan calidad y/o cantidad de vida, asunto de especial importancia en la terapia antineoplásica. Así que en la decisión de aprobar o no un medicamento para una indicación específica es necesario hacer un balance entre beneficios (demostrados y potenciales) y daños (demostrados y potenciales), siempre con las limitaciones propias de los estudios, que no logran resolver todas las incertidumbres. De manera que cada caso hay que analizarlo individualmente para tomar la decisión en el contexto de la condición de salud, tratamientos disponibles, seguridad, estadio de la enfermedad, entre otros, con plena conciencia de que siempre hay un grado de incertidumbre y la probabilidad de cometer error tanto tipo 1 (aceptar una indicación en la que el balance no es favorable), como error tipo 2 (no aceptar una indicación cuando el balance es favorable), éste es el dilema de todas las agencias reguladoras.

La normativa no limita a los interesados la presentación de estudios con los diferentes desenlaces y sus respectivas sustentaciones, la Sala hace el análisis integral del conjunto de la información presentada con miras a conceptuar sobre el balance beneficio riesgo y la información farmacológica pertinente, que mejor sirva para contribuir en el abordaje de los problemas de salud de la población.

3.7.5 ACLARACIONES DE PRESENTACIONES COMERCIALES A SOLICITAR EN EL REGISTRO SANITARIO DE UN PRODUCTO APROBADO EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

Radicado: 20211031579
Fecha: 25/02/2021
Interesado: Inmunotek Colombia S.AS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a lo siguiente:

Mediante correspondencia el interesado pone en evidencia la aprobación de la norma 18.5.0.0.N20 correspondiente a un producto de inmunoterapia de INMUNOTEK COLOMBIA SAS. En la concentración de la norma farmacológica como se presenta a continuación, se menciona el vial A (vial de inicio de tratamiento) Y el vial B (vial de mantenimiento del tratamiento) como si necesariamente estuvieran en una presentación juntos. En el Acta No. 10 de 2018 correspondiente a la aprobación de inclusión en normas

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de este producto se menciona que el tratamiento de inicio puede ir en presentación Vial A+B y el de mantenimiento presentación vial B, el interesado actualmente debido a que el tratamiento se ha comercializado en Colombia como vital no disponible, necesita inicialmente el registro sanitario sólo la presentación de vial B.

Según lo anterior, el interesado quiere consultar a la Sala si no hay inconveniente en solicitar el registro sanitario solo por el vial B teniendo en cuenta la imprecisión de la concentración que dice vial A Y vial B.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir en la norma farmacológica 18.5.0.0.N20, el vial con la composición B:

Cada mL contiene extractos polimerizados alergénicos de los ácaros *D. pteronyssinus* y *D. farinae* (50%/50%). Vial B: 10.000 UT/ml.

Así mismo aclara que para este caso la indicación es la siguiente:

Indicaciones: indicado en terapia de mantenimiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica.

3.7.6 SOLICITUD CONCEPTO SOBRE LA UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO VELAGLUCERASA

Radicado: 20211040597 / 20211037076

Fecha: 04/03/2021

Interesado: Secretaria Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre la utilización del principio activo Velaglucerasa para el tratamiento en pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 3, teniendo en cuenta la concurrencia de las siguientes circunstancias:

- Este principio activo tiene indicacion como terapia para la enfermedad de Gaucher Tipo 1.
- El medicamento, no se encuentra incluido actualmente en el listado de medicamentos UNIRS (Uso No Incluido en Registro Sanitario, que aplica unicamente para los medicamentos que ya tiene un registro sanitario aprobado. La denominacion de UNIRS, se otorga a aquellos medicamentos con uso o prescripcion excepcional que requieren ser empleados en indicaciones, vias de administracion, dosis o grupos de pacientes diferentes a los consignados en el registro sanitario otorgado por el INVIMA).

La presente consulta se encuentra motivada por la utilizacion, cada vez mas frecuente, de la Velaglucesara bajo las circunstancias ya descritas y a la presentacion de los recobros en el sistema de salud. por su uso por parte de las EPS.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le informa al interesado que la indicación actualmente aprobada para velaglucerasa alfa es la siguiente: terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 y que, para modificar las indicaciones a otros grupos

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de la enfermedad, se debe aportar evidencia robusta que la justifique y surtir el trámite correspondiente, según la normatividad vigente.

Para la nominación, evaluación, aprobación e inclusión en el listado de usos no incluidos en el registro sanitario (UNIRS) debe surtir el trámite de acuerdo a lo establecido en la Resolución 1885 de 2018, en particular, lo establecido en los artículos 95 y 96.

Adicionalmente, la Sala informa que existen actualmente alternativas terapéuticas en el mercado colombiano para la enfermedad de Gaucher no neuropática tipo I o neuropática crónica (tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

3.7.7. VACUNA TETRAVALENTE EXPERIMENTAL DE TAKEDA CONTRA EL DENGUE

Radicado : 20211044293
Fecha : 09/03/2021
Interesado : Takeda S.A.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora publicación de los resultados de DEN 301 y DEN 204.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe allegado por el interesado.

3.7.8. DUPIXENT

Radicado : 20211034826
Fecha : 25/02/2021
Interesado : Yody Torres

Composición:
Cada jeringa pre-llenada por 2 mL contiene 300 mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se ratifique o aclare la indicación terapéutica autorizada para el producto Dupixent®, conforme la molécula (Dupilumab), en razón a los hechos que expone el interesado en la correspondencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que en el Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numerales 3.4.2.2 y 3.4.2.9 se actualizaron las indicaciones para dupilumab (incluyendo dermatitis atópica) así:

- Dupilumab 300 mg (numeral 3.4.2.2):

“Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatitis atópica:

Dupilumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupilumab está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupilumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.”

- Dupilumab 200 mg (numeral 3.4.2.9):

“Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

Dupilumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupilumab está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.”

3.7.9. VÍA PARA LA EVALUACIÓN DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL COMPETIDOR

Radicado : 20211051416
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Aristizábal y Jiménez Abogados

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, concepto frente a lo siguiente, teniendo en cuenta los antecedentes referidos en la correspondencia remitida:

1. ¿En el concepto de la SEMNNIMB, todo anticuerpo monoclonal competidor debe ir por la ruta completa de comparabilidad, en alineación al Decreto 1782 y a la información presentada por Invima en el Evento de Biosimilares Latam 2020?
2. ¿Está la SEMNNIMB exigiendo la ruta de comparabilidad completa para todo anticuerpo monoclonal que solicite registro sanitario como Medicamento Biológico Competidor (MBC) es decir para un anticuerpo monoclonal que no es de referencia?
3. Si la respuesta a alguna de las preguntas anteriores es negativa, solicito atentamente me aclare el argumento legal y técnico para apartarse de la normatividad vigente en Colombia, frente a la aprobación de MBC complejos específicamente, anticuerpos monoclonales.

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.

3.7.10. TERIPARATIDA

Radicado : 20211010773 / 20211011348
Fecha : 26/01/2021
Interesado : Aulen Pharma S.A. / Exeltis S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar si la Norma Farmacológica 8.2.6.0.N10 con ATC H05AA02 asignada para el producto con principio activo Teriparatida concentración 250µg/mL forma farmacéutica: solución inyectable y con la misma vía de administración; aplica para Teriparatida de origen biológico y Teriparatida de origen sintético, sin ninguna distinción del origen entre los dos; o si por el contrario se requiere especificar en la Norma Farmacológica el origen del producto, indicando "Teriparatide de origen biológico y Teraparatide de origen por síntesis".

Si la Sala Especializada llegara a considerar que no es necesario realizar la diferenciación en la Norma farmacológica de acuerdo al origen de la Teriparatida, ¿que requisitos deben presentar ante la Sala Especializada el producto de origen por síntesis? y ¿debe presentar algún requisito frente al producto de origen biológico?

Adicionalmente, el Grupo de Apoyo a Salas solicita también aclarar a la Sala si corresponde al mismo producto los principios activos Hormona recombinante humana paratiroidea (RHU-PTH I-34) Teriparatida (RHPTH I-34) y Teriparatida (origen ADN recombinante), solución inyectable concentración 250 µg/mL que tiene la misma Norma farmacológica 8.2.6.0.N10 como figura en los folios 181 y 182 de la Norma Farmacológica versión Agosto 2020, o si corresponden a productos diferentes.

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.

3.7.11 LUCENTIS® 10 mg / mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Radicado : 20201212140 // 20211028491
Fecha : 12/11/2020 // 18/02/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de abril de 2021 al interesado Novartis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Lucentis® 10 mg / mL solución inyectable (ranibizumab) (Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2).

3.7.12 LYNPARZA® 100 mg y 150 mg

Radicado : 20201184033
Fecha : 08/10/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de abril de 2021 al interesado AstraZeneca Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Lynparza® 100 mg y 150 mg (olaparib) (Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numerales 3.4.1.4 y 3.4.1.5).

3.7.13 PREVYMIS 240 mg y 480 mg TABLETAS

Radicado : 20201115953 // 20211034945
Fecha : 07/07/2020 // 26/02/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de abril de 2021 al interesado Merck Sharp & Dohme Colombia SAS con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Prevymis 240 mg y 480 mg tabletas (letermovir) (Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB-segunda parte, numerales 3.1.1.2).

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. FOSTIMON®

Expediente : 19990266
Radicado : 20181183805 / 20191027662 / 20201144108
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Centro De Biomedicina Reproductiva Del Valle S.A.

Composición:
Cada vial contiene 75 UI de Urofollitropina (Hormona Foliculo Estimulante-FSH)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2019 numeral 3.6.10 SEMNNIMB, en el sentido de incluir en las vías de administración aceptadas para el producto, la vía subcutánea además de la intramuscular.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.10, en el sentido de indicar que las vías de administración aceptadas para el producto son como aparecen a continuación y no como en el acta mencionada:

Vías de administración:

Intramuscular

Subcutánea

3.8.2. HEXAXIM®

Expediente : 20072153

Radicado : 20191067644 / 20191237186 / 20201226306

Fecha : 01/12/2020

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

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. 11 de 2020 numeral 3.6.5, ítem indicaciones, puesto que en dicha resolución se aprobó:

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.

Sin embargo, el interesado considera las indicaciones deben ser:

Hexaxim (DTaP-IPV-HB-Hib) es indicada para vacunación primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños desde las seis semanas 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.

CONCEPTO: Acorde con el esquema de vacunación adoptado en el plan ampliado de inmunización (PAI) de Colombia, ajustado al recomendado por la OMS, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, que admite el uso de presentaciones con los 6 componentes como parte del esquema de vacunación para niños a los 2, 4 y 6 meses y para niños con esquema de vacunación tardío entre los 12 y 23 meses.

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.3. SKINED®

Expediente : 20174385
Radicado : 20191248115
Fecha : 13/12/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas

Composición: Cada tubo contiene halobetasol Propionato al 0,05%
Forma farmacéutica: Crema

Solicitud: El Grupo de Apoyo a 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 del Acta No. 13 del 2020 numeral 3.1.1.2, en el sentido de conceptuar la norma farmacológica pertinente para este producto, debido que la norma que aparece en el concepto, está incompleta.

El Acta cita:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.0.N10

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante el Acta No. 13 del 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2, en cuanto a que la Norma farmacológica es la que aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Norma farmacológica: 13.1.10.0.N10

3.8.4. NUCALA 100 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20109771
Radicado : 20201191240
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emitido en Acta No. 11 de 2020 numeral 3.4.2.5 y solicita concepto frente a los siguientes puntos:

1. Dado que se presentaron estudios controlados que cubren población; ¿Por qué se rechaza la indicación solicitada para el grupo poblacional a partir de 12 años el cual está cubierto por los estudios clínicos controlados presentados al INVIMA?
2. El Asma Eosinofílica Grave (AEG) en población de 6 a 11 años es una enfermedad de baja prevalencia y el reclutamiento de pacientes para lograr el tamaño de muestra acostumbrada es técnicamente imposible para así llevar a cabo un estudio clínico controlado estándar (placebo randomizado).
¿Cuáles son los requerimientos adoptados en la normatividad sanitaria vigente colombiana que permita sugerir como suficiente un tamaño de muestra en estos casos?
3. ¿Cuál es la lista de requerimientos establecidos en la normatividad sanitaria vigente colombiana para lograr la aprobación de la evaluación farmacológica de una nueva indicación en población pediátrica?
4. ¿Cuál es la alternativa permitida en la normatividad sanitaria vigente colombiana o indicada por Comisión Revisora para llevar estudios controlados en pequeñas poblaciones como las que obedecen a enfermedades raras, o de alta severidad?
5. Dado que tanto EMA como FDA han emitido lineamientos para abordajes de extrapolación¹ de información clínica, ¿Cuáles son las guías científicas internacionales que adopta Comisión Revisora para evaluar la eficacia y seguridad de un producto a ser usado para el tratamiento de una enfermedad muy rara en una población objetivo como niños de 6 a 11 años?
6. Frente a los casos donde hay un componente ético al exponer una población pediátrica con Asma Eosinofílica Grave (AEG) a un placebo (cuando ya se ha demostrado sólidamente la eficacia y seguridad del medicamento en adolescentes y adultos), desde el punto de vista de la normatividad sanitaria local, ¿Cuál debe ser el manejo del componente ético en estos casos para proceder a efectuar estudios controlados para establecer el balance de su eficacia y seguridad como lo requiere Comisión Revisora en este caso?
7. Con base en la información presentada sobre la baja prevalencia de AEG en población pediátrica, ¿Por qué para Colombia no se considera apropiado extrapolar la información de estudios controlados en población adolescente y adulta, para soportar la seguridad y eficacia de este producto para población a partir de 6 años?

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

3.8.5. EXTRACTO SECO DE CORTEZA DE ABEDUL (80% Betulina) 10% OLEOGEL ESTÉRIL

Expediente : 20173547
Radicado : 20191236260 / 20211041959
Fecha : 03/12/2020
Interesado : Alatin Resources INC. y Aristizábal y Jimenez Abogados

Composición: Cada 100 g de Oleogel contienen: 10 g de extracto (como extracto seco, refinado) de corteza de abedul de Betula pendula Roth, Betula pubescens Ehrh. así como híbridos de ambas especies, correspondientes a 7,2 – 8,8 g de Betulina)

Forma farmacéutica: Oleogel estéril

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto

Acta No. 08 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emitido en el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5 y lo expuesto por la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios de la Comisión Revisora en el Acta No. 03 de 2020 numeral 3.3.1, con el fin de aclarar la Sala Especializada donde procede el estudio de la Evaluación Farmacológica del 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.

3.8.6. MENOPUR ® 600 UI

Expediente : 20030087
Radicado : 20211015675
Fecha : 02/02/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma farmacéutica: Polvo Estéril para Reconstituir a Solución Inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.14, en el sentido de indicar la vía de administración del producto de la referencia, de acuerdo con los antecedentes expuestos en la solicitud de corrección de resolución, radicado No. 20211015675.

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.

3.8.7. VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B

Expediente : 20130313
Radicado : 20201182880
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 20 mcg de HBsAg Purificado
Cada 0.5 mL contiene 10 mcg de HBsAg Purificado

Forma farmacéutica: Suspensión estéril para inyección

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.12, en el sentido de corregir la composición aprobada, teniendo en cuenta lo expuesto en la correspondencia radicado No. 20201182880:

ITEM	COMO APARECE	COMO DEBE APARECER
COMPOSICIÓN	Cada mL contiene 20 mcg de HBsAg Purificado Cada mL contiene 10 mcg de HBsAg Purificado	Cada mL contiene 20 mcg de HBsAg Purificado Cada 0.5mL contiene 10 mcg de HBsAg Purificado

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.

3.8.8. LENVIMA®

Expediente : 20149117
Radicado : 20201179381
Fecha : 01/10/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 4,9 mg equivalente a Lenvatinib 4,0 mg
Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 12,25 mg equivalente a Lenvatinib 10,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, concepto frente al Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5 y Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.1.2, en el sentido de aclarar la información farmacológica aprobada para las siguientes secciones: Posología, Reacciones adversas, Precauciones y advertencias de modo que sea eliminada la información farmacológica asociada a la indicación de carcinoma de células renales en las secciones indicadas teniendo en cuenta lo aprobado para el ítem de indicaciones, teniendo en cuenta lo expuesto en la correspondencia radicado No. 20201179381.

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.

3.8.9. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20201241743
Fecha : 22/02/2021
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, la inclusion en el listado de Normas Farmacologicas publicado en el mes de agosto del presente año, el siguiente principio activo y sus características:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AC10	SECUKINUMAB	Solución inyectable	150 mg / mL

El interesado realiza la solicitud siendo consistentes con lo aprobado en la Evaluación Farmacológica otorgada mediante Resolución No. 2015009471 de 10 de marzo de 2015 y la aprobación de Registro Sanitario concedido mediante Resolución No. 2015036265 de 14 de septiembre de 2015.

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

Siendo las 16:00 del día 14 de mayo de 2021, se da por terminada la sesión.
Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LÓPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

MARLENE GAMBOA ESTRADA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

CRISTIAN GOMEZ DELGADILLO*
Miembro SEMNNIMB

DIEGO ALEJANDRO GUTIERREZ
TRIANA **
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

ADRIANA MAGALLY MONSALVE
ARIAS ***
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018