

Contenido	
ACTA No. 10 DE 2025 Segunda parte.....	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo).....	3
3.2.1. MUNOGLO® INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 5% SOLUCIÓN INYECTABLE	3
3.2.2 PIN PARA IG (INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL).....	21
3.2.3 BLAUIMUNO® INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 100MG/ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN.....	38
3.2.4 VIMUGEN (INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL)	55
3.5. MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	72
3.5.1. INSULEX ® R 100 UI/ML (INSULINA HUMANA).....	72
3.5.2 INSULEX ® N.....	81
3.8 ACLARACIONES	89
3.8.1 QDENGAR® VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (ELABORADA CON VIRUS VIVOS, ATENUADOS).....	89
3.8.2 JARDIANCE® 10 mg.....	97
JARDIANCE® 25 mg.....	97
3.8.3 OMVOH® 300 mg/15mL	110
3.8.4 BRUKINSA® 80 MG CAPSULAS	116
3.8.5 MEKTOVI 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS	139

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 10 DE 2025 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 25, 26, 29, 30 DE SEPTIEMBRE Y 01, 02, 03 DE OCTUBRE DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. MUNOGLO® INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 5% SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20275747
Radicado : 20241071647
Fecha : 22/03/2024
Interesado : WILLOW PHARMA S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de solución inyectable contiene 5 gramos de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- i Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- ii Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/L.
- iii (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
- iv Síndrome de Wiskot-Aldrich iv. Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- v Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- vi Después de trasplante de médula ósea

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- i 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
- ii Síndrome de Guillain Barré
- iii Enfermedad de Kawasaki
- iv Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
- v Neuropatía motora multifocal (MMN).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 de 15/12/2025 allegados mediante radicado 20241071647

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241071647 referente al producto Munoglo® Inmunoglobulina humana normal 5% solución, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica e inserto versión 1 de 15/12/2025.

Las indicaciones solicitadas son:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/L.
(*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
- Síndrome de Wiskot-Aldrich iv. 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.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia. o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).

Como soporte preclínico presenta revisión bibliográfica de las propiedades farmacológicas (farmacocinética, farmacodinámica, mecanismo de acción). Con respecto

a seguridad enuncia los estudios de toxicidad a dosis única y sus resultados en modelos animales sin que se evidencien problemas mayores. Justifica la no realización de estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad y fertilidad por la naturaleza del producto.

Con respecto a información clínica cita estudios tomados de la ficha técnica del producto Flebogamma® 5%, entre ellos, tres ensayos clínicos con Inmunoglobulina humana normal, dos de tratamiento de reposición en pacientes con inmunodeficiencia primaria (uno en adultos y en niños de más de 10 años y otro en niños de entre 2 y 16 años) y otro de inmunomodulación en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune. Además, agrega información clínica publicada en la literatura científica que evidencian el beneficio de la inmunoglobulina humana normal en la enfermedad inmunodeficiencia primaria, informe No 24 de efectividad y seguridad de la inmunoglobulina humana normal del IETS que apoya el uso del medicamento como terapia de remplazo para el tratamiento de las personas con una inmunodeficiencia primaria con predominio en alteración de anticuerpos.

Adicionalmente, allega PSUR del producto inmunoglobulina humana normal 5% (laboratorio Virchow Biotech PVT LTDA) de los periodos del 1 de abril de 2020 al 31 de marzo de 2021, 1 de abril de 2021 al 31 de marzo de 2022, 1 de abril de 2022 al 31 de marzo de 2023. En el último reporte indica que fueron tratados 12000 pacientes, los cuestionarios de seguridad fueron respondidos por 1200 pacientes, 340 de ellos reportaron al menos un evento adverso, ninguno calificado como evento adverso serio. Tampoco se describieron nuevos eventos adversos, se mantuvo el perfil de seguridad conocido.

Con base en la información presentada, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada 100 mL de solución inyectable contiene 5 gramos de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- a. Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:
 - Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
 - Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
 - 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.
- b. Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:
- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
 - Neuropatía motora multifocal (MMN).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

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.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.

En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.

- En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal

se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Inmunoglobulina humana normal a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR.

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV. El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza severo, rigidez de nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV y/o infusión rápida.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Los pacientes con recurrencia de SMA en asociación con el tratamiento de IVIg deben ser monitorizados ante la aparición o el empeoramiento de síntomas que potencialmente progresen a edema cerebral. El edema cerebral conlleva el riesgo de un desenlace fatal.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

IgIV produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se

asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Reacciones adversas:

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Para obtener información en cuanto a la seguridad con los agentes transmisibles.

Tabla de las reacciones adversas

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) [□] , leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema Inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras

	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras

Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

Choque:

Los pacientes pueden presentar síntomas de choque. Cuando se observen síntomas como disnea, sibilancias, dolor torácico, disminución de la tensión arterial y acrotismo, suspender inmediatamente la administración y aplicar un tratamiento adecuado como 0.1-0.5 mL de epinefrina (1:1,000) o cortisona.

Reacciones a la infusión:

Algunas reacciones adversas (por ejemplo, cefalea, eritema, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. En un estudio clínico de intervención realizado en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (n=37), las reacciones a la infusión a las 72 horas siguientes a la administración de Inmunoglobulina fueron cefalea (13 casos), mialgia (8 casos), mareo (5 casos), pirexia (3 casos), urticaria (3 casos), náuseas (3 casos), fatiga (2 casos), prurito (2 casos), etc.

Sistema circulatorio:

Una infusión rápida podría reducir la tensión arterial. (Se debe prestar atención a los pacientes con hipo y agammaglobulinemia).

Hígado:

Los pacientes pueden presentar dishepatía e ictericia acompañada de un aumento notable de ALT/AST. Deben tomarse medidas adecuadas cuando se identifiquen anomalías con exámenes minuciosos.

Riñón:

Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los niveles de deshidratación se deben identificar antes de la administración. Interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen síntomas como disminución de la masa urinaria, aumento de la creatinina y aumento del BUN. Además, en

los pacientes con mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, el volumen y la velocidad de infusión deben reducirse en la medida de lo posible.

Sistema nervioso central:

Se han reportado casos de meningitis aséptica (rigidez de nuca, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos o coma) debido a la infusión de dosis altas. En este caso, interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen dichos síntomas.

Sistema sanguíneo:

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente ya que la administración puede causar trombocitopenia. En los casos de trombocitopenia, se debe aplicar un tratamiento adecuado.

Otros:

Se puede experimentar somnolencia, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, dolor de glúteos y ansiedad

Población pediátrica

En estudios clínicos con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos.

En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Sobredosis

La sobredosis puede causar sobrecarga hídrica e hiperviscosidad, sobre todo en los pacientes en riesgo, incluidos los de edad avanzada o los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.

Población pediátrica

No hay datos en cuanto a la sobredosis con Inmunoglobulina en niños. Sin embargo, al igual que en la población adulta, la sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, como en otras inmunoglobulinas intravenosas.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrubéola, antiparotiditis, y antivariola. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteïnemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en ensayos clínicos, en cuanto a su uso en el embarazo en los seres humanos; por lo tanto, sólo debe administrarse con precaución a las embarazadas y a las madres en periodo de lactancia. Los productos de IgIV han mostrado que atraviesan la placenta, cada vez más durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.

Los estudios experimentales realizados en animales sobre el excipiente L-prolina no encontraron toxicidad directa o indirecta que afectase al embarazo ni al desarrollo embrionario o fetal.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan por la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de los patógenos que tienen un portal mucoso de entrada.

Fertilidad

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de inmunoglobulina humana normal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, p.ej. mareos. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que éstas remitan antes de conducir o utilizar máquinas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Inmunomodulación en:

Trombocitopénica inmunitaria

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Velocidad de infusión

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 0.01 - 0.02 mL/kg/min durante 30 minutos (por ejemplo, 0.6 - 1.2 mL/min en el caso de un paciente con un peso corporal de 60 kg). Si el paciente tolera bien la infusión, la velocidad puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.06 mL/kg/min. Vigilar el estado del paciente durante toda la infusión. Reducir la velocidad de infusión o interrumpirla si se presentan reacciones adversas.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento.

La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 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 debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Trombocitopénica inmunitaria	0,8 - 1 g/kg peso corporal O 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días

	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Finalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1 para el producto MUNOGLO, se solicita al interesado:

- 1. Allegar PGR con la estructura descrita en la Resolución 213 de 2022**
- 2. Detallar la metodología de la propuesta de farmacovigilancia activa descrita en el PGR**

3.2.2 PIN PARA IG (INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL)

Expediente : 20310510
Radicado : 20251174366
Fecha : 08/07/2025
Interesado : PINNACLE ACCESS SOLUTIONS S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de solución inyectable contiene 10 gramos de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:
- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l: (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
- 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
- Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:
- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20251174366 referente al producto PIN PARA IG Inmunoglobulina humana normal solución inyectable, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica e inserto versión 1.

Las indicaciones solicitadas son:

- Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:
- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l: (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
- 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
- Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:
- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada 100 mL de solución inyectable contiene 10 gramos de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- a. Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
 - Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
 - 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.
- b. Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:
- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
 - Neuropatía motora multifocal (MMN).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

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.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.

En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.

- En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Inmunoglobulina humana normal a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR.

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV. El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza severo, rigidez de nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV y/o infusión rápida.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Los pacientes con recurrencia de SMA en asociación con el tratamiento de IVIg deben ser monitorizados ante la aparición o el empeoramiento de síntomas que potencialmente progresen a edema cerebral. El edema cerebral conlleva el riesgo de un desenlace fatal.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios

excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

IgIV produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis

C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Reacciones adversas:

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Para obtener información en cuanto a la seguridad con los agentes transmisibles.

Tabla de las reacciones adversas

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica), leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema Inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras

	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar	Poco frecuentes	Raras

	de perfusión)		
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

Choque:

Los pacientes pueden presentar síntomas de choque. Cuando se observen síntomas como disnea, sibilancias, dolor torácico, disminución de la tensión arterial y acrotismo, suspender inmediatamente la administración y aplicar un tratamiento adecuado como 0.1-0.5 mL de epinefrina (1:1,000) o cortisona.

Reacciones a la infusión:

Algunas reacciones adversas (por ejemplo, cefalea, eritema, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. En un estudio clínico de intervención realizado en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (n=37), las reacciones a la infusión a las 72 horas siguientes a la administración de Inmunoglobulina fueron cefalea (13 casos), mialgia (8 casos), mareo (5 casos), pirexia (3 casos), urticaria (3 casos), náuseas (3 casos), fatiga (2 casos), prurito (2 casos), etc.

Sistema circulatorio:

Una infusión rápida podría reducir la tensión arterial. (Se debe prestar atención a los pacientes con hipo y agammaglobulinemia).

Hígado:

Los pacientes pueden presentar dishepatía e ictericia acompañada de un aumento notable de ALT/AST. Deben tomarse medidas adecuadas cuando se identifiquen anomalías con exámenes minuciosos.

Riñón:

Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los niveles de deshidratación se deben identificar antes de la administración. Interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen síntomas como

disminución de la masa urinaria, aumento de la creatinina y aumento del BUN. Además, en los pacientes con mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, el volumen y la velocidad de infusión deben reducirse en la medida de lo posible.

Sistema nervioso central:

Se han reportado casos de meningitis aséptica (rigidez de nuca, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos o coma) debido a la infusión de dosis altas. En este caso, interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen dichos síntomas.

Sistema sanguíneo:

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente ya que la administración puede causar trombocitopenia. En los casos de trombocitopenia, se debe aplicar un tratamiento adecuado.

Otros:

Se puede experimentar somnolencia, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, dolor de glúteos y ansiedad

Población pediátrica

En estudios clínicos con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos.

En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Sobredosis

La sobredosis puede causar sobrecarga hídrica e hiperviscosidad, sobre todo en los pacientes en riesgo, incluidos los de edad avanzada o los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.

Población pediátrica

No hay datos en cuanto a la sobredosis con Inmunoglobulina en niños. Sin embargo, al igual que en la población adulta, la sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, como en otras inmunoglobulinas intravenosas.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrubéola, antiparotiditis, y antivariola. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteïnemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en ensayos clínicos, en cuanto a su uso en el embarazo en los seres humanos; por lo tanto, sólo debe administrarse con precaución a las embarazadas y a las madres en periodo de lactancia. Los productos de IgIV han mostrado que atraviesan la placenta, cada vez más durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.

Los estudios experimentales realizados en animales sobre el excipiente L-prolina no encontraron toxicidad directa o indirecta que afectase al embarazo ni al desarrollo embrionario o fetal.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan por la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de los patógenos que tienen un portal mucoso de entrada.

Fertilidad

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de inmunoglobulina humana normal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, p.ej. mareos. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que éstas remitan antes de conducir o utilizar máquinas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso.

Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Trombocitopénica inmunitaria

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Velocidad de infusión

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 0.01 - 0.02 mL/kg/min durante 30 minutos (por ejemplo, 0.6 - 1.2 mL/min en el caso de un paciente con un peso corporal de 60 kg). Si el paciente tolera bien la infusión, la velocidad puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.06 mL/kg/min. Vigilar el estado del paciente durante toda la infusión. Reducir la velocidad de infusión o interrumpirla si se presentan reacciones adversas.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento.

La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 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 debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Trombocitopénica inmunitaria	0,8 - 1 g/kg peso corporal O 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días

	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto PIN PARA IG se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.2.3 BLAUIMUNO® INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 100MG/ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20298842
Radicado : 20241341015
Fecha : 31/12/2024
Interesado : BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene 100 mg de Inmunoglobulina Humana Normal de los cuales al menos el 95% es IgG.

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita.
Inmunodeficiencia variable común.
Inmunodeficiencia combinada grave.
Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes:
Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
Síndrome de Guillain Barré.
Enfermedad de Kawasaki.
Trasplante alogénico de médula ósea.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Neuropatía motora multifocal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 00 allegado mediante radicado 20241341015
- IPP versión 00 allegada mediante radicado 20241341015

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241341015 referente al producto Blauimuno® Inmunoglobulina humana normal solución para infusión, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica de información para prescribir e inserto versión 00 allegados mediante Radicado 20241341015.

Las indicaciones solicitadas son:

Terapia de reemplazo en:

- **Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:**
Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita.
Inmunodeficiencia variable común.
Inmunodeficiencia combinada grave.
Síndrome de Wiskott Aldrich.
- **Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes:**
Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- **Inmunomodulación:**
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
Síndrome de Guillain Barré.
Enfermedad de Kawasaki.
Trasplante alogénico de médula ósea.
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Neuropatía motora multifocal.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada mililitro contiene 100 mg de Inmunoglobulina Humana Normal de los cuales al menos el 95% es IgG.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- a. Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:
 - Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
 - Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
 - 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.
- b. Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:
 - Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
 - Neuropatía motora multifocal (MMN).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

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.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- **En caso de velocidad de perfusión alta.**

En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.

- **En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.**

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- **Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).**
- **Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.**

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- **una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,**
- **una monitorización adecuada de la diuresis,**
- **una monitorización de los niveles de creatinina en suero,**
- **evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.**

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Inmunoglobulina humana normal a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR.

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV. El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días

después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza severo, rigidez de nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV y/o infusión rápida.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Los pacientes con recurrencia de SMA en asociación con el tratamiento de IVIg deben ser monitorizados ante la aparición o el empeoramiento de síntomas que potencialmente progresen a edema cerebral. El edema cerebral conlleva el riesgo de un desenlace fatal.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

IgIV produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o

eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Reacciones adversas:

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Para obtener información en cuanto a la seguridad con los agentes transmisibles.

Tabla de las reacciones adversas

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica), leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema Inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras

Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes

	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

Choque:

Los pacientes pueden presentar síntomas de choque. Cuando se observen síntomas como disnea, sibilancias, dolor torácico, disminución de la tensión arterial y acrotismo, suspender inmediatamente la administración y aplicar un tratamiento adecuado como 0.1-0.5 mL de epinefrina (1:1,000) o cortisona.

Reacciones a la infusión:

Algunas reacciones adversas (por ejemplo, cefalea, eritema, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. En un estudio clínico de intervención realizado en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (n=37), las reacciones a la infusión a las 72 horas siguientes a la administración de Inmunoglobulina fueron cefalea (13 casos), mialgia (8 casos), mareo (5 casos), pirexia (3 casos), urticaria (3 casos), náuseas (3 casos), fatiga (2 casos), prurito (2 casos), etc.

Sistema circulatorio:

Una infusión rápida podría reducir la tensión arterial. (Se debe prestar atención a los pacientes con hipo y agammaglobulinemia).

Hígado:

Los pacientes pueden presentar dishepatía e ictericia acompañada de un aumento notable de ALT/AST. Deben tomarse medidas adecuadas cuando se identifiquen anomalías con exámenes minuciosos.

Riñón:

Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los niveles de deshidratación se deben identificar antes de la administración. Interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen síntomas como disminución de la masa urinaria, aumento de la creatinina y aumento del BUN. Además, en los pacientes con mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, el volumen y la velocidad de infusión deben reducirse en la medida de lo posible.

Sistema nervioso central:

Se han reportado casos de meningitis aséptica (rigidez de nuca, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos o coma) debido a la infusión de dosis altas. En este caso, interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen dichos síntomas.

Sistema sanguíneo:

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente ya que la administración puede causar trombocitopenia. En los casos de trombocitopenia, se debe aplicar un tratamiento adecuado.

Otros:

Se puede experimentar somnolencia, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, dolor de glúteos y ansiedad

Población pediátrica

En estudios clínicos con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos.

En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación, canales de reporte farmacovigilancia.co@blau.com, PBX.: (+57) 601 7420010.

Sobredosis

La sobredosis puede causar sobrecarga hídrica e hiperviscosidad, sobre todo en los pacientes en riesgo, incluidos los de edad avanzada o los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.

Población pediátrica

No hay datos en cuanto a la sobredosis con Inmunoglobulina en niños. Sin embargo, al igual que en la población adulta, la sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, como en otras inmunoglobulinas intravenosas.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirubeola, antiparotiditis, y antivariola. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteïnemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en ensayos clínicos, en cuanto a su uso en el embarazo en los seres humanos; por lo tanto, sólo debe administrarse con precaución a las embarazadas y a las madres en periodo de lactancia. Los productos de IgIV han mostrado que atraviesan la placenta, cada vez más durante el tercer trimestre. La

50

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.

Los estudios experimentales realizados en animales sobre el excipiente L-prolina no encontraron toxicidad directa o indirecta que afectase al embarazo ni al desarrollo embrionario o fetal.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan por la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de los patógenos que tienen un portal mucoso de entrada.

Fertilidad

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de inmunoglobulina humana normal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, p.ej. mareos. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que éstas remitan antes de conducir o utilizar máquinas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Inmunomodulación en:

Trombocitopénica inmunitaria

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Velocidad de infusión

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 0.01 - 0.02 mL/kg/min durante 30 minutos (por ejemplo, 0.6 - 1.2 mL/min en el caso de un paciente con un peso corporal de 60 kg). Si el paciente tolera bien la infusión, la velocidad puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.06 mL/kg/min. Vigilar el estado del paciente durante toda la infusión. Reducir la velocidad de infusión o interrumpirla si se presentan reacciones adversas.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 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 debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Trombocitopénica inmunitaria	0,8 - 1 g/kg peso corporal O 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días

Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.2 del producto Blauimuno se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.2.4 VIMUGEN (INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL)

Expediente : 20314501
Radicado : 20251230936
Fecha : 22/08/2025
Interesado : GENBIO S.A. DE C.V.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene 5 gramos de Inmunoglobulina G humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

La administración de VIMUGEN está indicada en:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l: (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
- 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.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).
- Trasplante alogénico de médula ósea.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir Versión 1 allegada mediante radicado 20251230936

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20251230936 referente al producto Vimugen Inmunoglobulina humana normal solución inyectable, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica de información para prescribir e inserto versión 1 allegados mediante Radicado 20251230936.

Las indicaciones solicitadas son:

La administración de VIMUGEN está indicada en:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l: (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
- 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.

56

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).
- Trasplante alogénico de médula ósea.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene 5 gramos de Inmunoglobulina G humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- a. Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:
 - Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
 - Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
 - 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.
- b. Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:
 - Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).

- Neuropatía motora multifocal (MMN).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

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.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.

En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.

- En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

58

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Inmunoglobulina humana normal a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento *in vivo* de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR.

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto

de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV. El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza severo, rigidez de nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV y/o infusión rápida.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Los pacientes con recurrencia de SMA en asociación con el tratamiento de IVIg deben ser monitorizados ante la aparición o el empeoramiento de síntomas que potencialmente progresen a edema cerebral. El edema cerebral conlleva el riesgo de un desenlace fatal.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos

prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

IgIV produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Reacciones adversas:

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Para obtener información en cuanto a la seguridad con los agentes transmisibles.

Tabla de las reacciones adversas

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica), leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes

	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis	Poco frecuentes	Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema Inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

Choque:

Los pacientes pueden presentar síntomas de choque. Cuando se observen síntomas como disnea, sibilancias, dolor torácico, disminución de la tensión arterial y acrotismo, suspender inmediatamente la administración y aplicar un tratamiento adecuado como 0.1-0.5 mL de epinefrina (1:1,000) o cortisona.

Reacciones a la infusión:

Algunas reacciones adversas (por ejemplo, cefalea, eritema, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. En un estudio clínico de intervención realizado en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (n=37), las reacciones a la infusión a las 72 horas siguientes a la administración de Inmunoglobulina fueron cefalea (13 casos), mialgia (8 casos), mareo (5 casos), pirexia (3 casos), urticaria (3 casos), náuseas (3 casos), fatiga (2 casos), prurito (2 casos), etc.

Sistema circulatorio:

Una infusión rápida podría reducir la tensión arterial. (Se debe prestar atención a los pacientes con hipo y agammaglobulinemia).

Hígado:

Los pacientes pueden presentar dishepatía e ictericia acompañada de un aumento notable de ALT/AST. Deben tomarse medidas adecuadas cuando se identifiquen anomalías con exámenes minuciosos.

Riñón:

Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los niveles de deshidratación se deben identificar antes de la administración. Interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen síntomas como disminución de la masa urinaria, aumento de la creatinina y aumento del BUN. Además, en los pacientes con mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, el volumen y la velocidad de infusión deben reducirse en la medida de lo posible.

Sistema nervioso central:

Se han reportado casos de meningitis aséptica (rigidez de nuca, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos o coma) debido a la infusión de dosis altas. En este caso, interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen dichos síntomas.

Sistema sanguíneo:

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente ya que la administración puede causar trombocitopenia. En los casos de trombocitopenia, se debe aplicar un tratamiento adecuado.

Otros:

Se puede experimentar somnolencia, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, dolor de glúteos y ansiedad

Población pediátrica

En estudios clínicos con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos.

En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Sobredosis

La sobredosis puede causar sobrecarga hídrica e hiperviscosidad, sobre todo en los pacientes en riesgo, incluidos los de edad avanzada o los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.

Población pediátrica

No hay datos en cuanto a la sobredosis con Inmunoglobulina en niños. Sin embargo, al igual que en la población adulta, la sobredosis puede provocar sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, como en otras inmunoglobulinas intravenosas.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirubeola, antiparotiditis, y antivariola. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ej. A, B, D, pueden interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs). Se pueden presentar hiperproteïnemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que este asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con

67

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en ensayos clínicos, en cuanto a su uso en el embarazo en los seres humanos; por lo tanto, sólo debe administrarse con precaución a las embarazadas y a las madres en periodo de lactancia. Los productos de IgIV han mostrado que atraviesan la placenta, cada vez más durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.

Los estudios experimentales realizados en animales sobre el excipiente L-prolina no encontraron toxicidad directa o indirecta que afectase al embarazo ni al desarrollo embrionario o fetal.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan por la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de los patógenos que tienen un portal mucoso de entrada.

Fertilidad

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de inmunoglobulina humana normal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, p.ej. mareos. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que éstas remitan antes de conducir o utilizar máquinas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Inmunomodulación en:

Trombocitopénica inmunitaria

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Velocidad de infusión

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 0.01 - 0.02 mL/kg/min durante 30 minutos (por ejemplo, 0.6 - 1.2 mL/min en el caso de un paciente con un peso corporal de 60 kg). Si el paciente tolera bien la infusión, la velocidad puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.06 mL/kg/min. Vigilar el estado del paciente durante toda la infusión. Reducir la velocidad de infusión o interrumpirla si se presentan reacciones adversas.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 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 debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Trombocitopénica inmunitaria	0,8 - 1 g/kg peso corporal O 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Finalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1 para el producto VIMUGEN, se solicita al interesado:

1. Allegar PGR con la estructura establecida en la Resolución 213 de 2022.
2. Aplicar, en el desarrollo del PGR, la normativa vigente para Colombia en materia de farmacovigilancia (Resolución 2024015321 de 2024)

3.5. MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. INSULEX® R 100 UI/ML (INSULINA HUMANA)

Expediente : 20013207
Radicado : 20251240088
Fecha : 22/04/2024
Interesado : LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V.

Composición: Cada mL contiene Insulina Humana Regular 100.000 UI

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes insulino-dependientes y en el control de pacientes diabéticos descompensados no insulino-dependientes; La insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía y en el tratamiento del coma hiperglucémico. También es útil en el control de la glucosa del paciente diabético que cursa con trauma o infección grave, así como en el control de la glucosa durante el embarazo.

Este tipo de insulina puede ser utilizado de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular.

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

- Modificación de vía de administración
- Inserto Versión VE-05 con allegado mediante radicado 20251240088

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de vía de administración y aprobación de inserto Versión VE-05 con allegado mediante Radicado 20251240088, para el medicamento Insulex® R 100 UI/ML (Insulina Humana Regular).

Mediante Acta No. 27 del año 2016 numeral 3.1.3.19, la vía de administración autorizada es la vía subcutánea y solicita inclusión de las vías intramuscular e intravenosa.

El interesado fundamenta su solicitud en que el producto es fabricado, comercializado y administrado a pacientes en México bajo el registro sanitario Cofepris 398M94 SSA desde el año 1994, con autorización expresa para ser administrado por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa y el propósito es armonizar las condiciones de uso del producto a nivel internacional.

El interesado allega carta aclaratoria de farmacovigilancia sin eventos adversos asociados a las vías mencionadas, así mismo el reporte periódico de seguridad, información técnica y científica que respalda la seguridad y eficacia del producto por vías intramuscular e intravenosa, artes actualizados con la información de las vías de administración intramuscular e intravenosa e IPP del producto INSULEX ® R 100 UI/ML (Insulina humana regular) con las 3 vías de administración.

En el reporte periódico de seguridad del 01/01/2020 al 31/12/2022, la Sala no encuentra información discriminada para cada una de las tres vías de administración. Además, identifica que en la *Tabla I Estado de autorización a nivel mundial de medicamentos o vacunas que cuenten con registro sanitario para su comercialización*, en la columna posología se encuentra especificado que *“Todas las preparaciones pueden aplicarse por vía subcutánea o intramuscular, pero únicamente la insulina de acción rápida puede*

administrarse por vía intravenosa”. Sin embargo, en la IPP no se encuentra registrada esta información.

Con respecto a la información para prescribir (IPP), la Sala encuentra la ficha técnica de Humulina Regular 100 UI/ml del 12/Agosto/2020 (no de Insulex® R), donde en la forma de administración, especifica que “Humulina Regular debe ser administrada por inyección subcutánea y puede, aunque no es recomendable, ser administrada por inyección intramuscular. También puede ser administrada por vía intravenosa”.

Debido a que la insulina humana regular administrada por vía intramuscular presenta alta variabilidad, lo cual puede distorsionar su absorción y, por lo tanto, desacoplar los niveles máximos de glucosa en sangre de la actividad máxima de insulina. Esto puede causar un control glucémico deficiente, incluyendo una variabilidad glucémica excesiva. Además, la administración intramuscular puede provocar hipoglucemias frecuentes e inexplicables. En consecuencia, la Sala recomienda negar la vía de administración intramuscular y aprobar la vía de administración intravenosa.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de vía de administración con la siguiente información así:

Nueva vía de administración: Subcutánea e intravenosa.

Asimismo, la Sala recomienda al interesado que incluya en el ítem dosificación y grupo etario el siguiente texto:

“Método de administración

Insulex® R se administra de manera subcutánea por inyección en la pared abdominal, el muslo, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Ver secciones reacciones adversas y precauciones y advertencias) La inyección por vía subcutánea en la pared abdominal garantiza una absorción más rápida en comparación con otros sitios de inyección. Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Insulex® R puede administrarse también por vía intravenosa, pero sólo podrá efectuarla un profesional de la salud.

Insulex® R se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Insulex® R vial deberá usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades”.

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: 1 ml de solución contiene 100 unidades internacionales de insulina humana regular (equivalentes a 3,5 mg).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Insulina humana regular está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, insulina humana regular no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Hipoglucemia

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Insulina humana regular de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Insulina humana regular, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Reacciones en el sitio de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Insulina humana regular.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Insulina humana regular y otras insulinas.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

La capacidad de concentración del paciente, así como su capacidad de reacción, podrían verse afectadas como resultado de la hipoglucemia. Lo cual podría representar un riesgo en situaciones en que estas habilidades tengan una importancia especial (por ejemplo, al conducir un auto u operar maquinaria).

Deberá advertirse a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia al conducir. Esto es particularmente importante en pacientes que presentan una percepción reducida o ausente de síntomas de aviso de hipoglucemia o que tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. Por lo que la conveniencia de conducir deberá evaluarse en estas circunstancias.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existe restricción alguna en el tratamiento de diabetes con insulina durante el embarazo, debido a que la insulina no cruza la barrera de la placenta.

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, que pueden ocurrir con un control inadecuado en el tratamiento de la diabetes, aumentan el riesgo de malformaciones y muerte intrauterina.

Se recomienda intensificar el control glucémico y la supervisión de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando estén intentando quedar embarazadas. Las necesidades de insulina suelen disminuir durante el primer trimestre del embarazo y aumentar durante el segundo y el tercero. Después del parto, las necesidades de insulina suelen volver rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No hay restricciones en el tratamiento con Insulina humana regular durante la lactancia. El tratamiento insulínico en madres en periodo de lactancia no implica riesgo para el bebé. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de Insulina humana regular.

Interacciones:

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Sobredosis

No puede definirse una sobredosis específica de insulina, sin embargo, podría desarrollarse una hipoglucemia en etapas sucesivas si se administran dosis demasiado altas a los requerimientos del paciente:

- Los episodios leves de hipoglucemia pueden tratarse mediante la administración oral de glucosa o productos que contengan azúcar. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes diabéticos traigan consigo algunos productos que contengan azúcar.

- Los episodios de hipoglucemia graves, en los que el paciente pierde la consciencia, pueden tratarse con glucagón (0.5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona que haya recibido la instrucción apropiada, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa se administrará intravenosamente si el paciente no responde al glucagón en los 10 a 15 minutos siguientes a su aplicación. Una vez que recobre la consciencia, se recomienda la administración oral de carbohidratos para evitar que el paciente recaiga.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección “Descripción de Reacciones adversas seleccionadas” más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección).

Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico

puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo con la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente – Urticaria, sarpullido Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente – Trastornos refractarios Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuente – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco frecuente – Reacciones en el sitio de inyección Poco frecuente – Edema

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara, pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave

puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada puede reducir o prevenir este tipo de reacciones (Ver sección de precauciones y advertencias).

Vía de administración: Subcutánea – Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes insulino-dependientes y en el control de pacientes diabéticos descompensados no insulino-dependientes; La insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía y en el tratamiento del coma hiperglucémico. También es útil en el control de la glucosa del paciente diabético que cursa con trauma o infección grave, así como en el control de la glucosa durante el embarazo.

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena. 30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Método de administración

Insulina humana regular se administra de manera subcutánea por inyección en la pared abdominal, el muslo, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Ver secciones reacciones adversas y precauciones y advertencias) La inyección por vía subcutánea en la pared abdominal garantiza una absorción más rápida en comparación con otros sitios de inyección. Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Insulina humana regular puede administrarse también por vía intravenosa, pero sólo podrá efectuarla un profesional de la salud.

Insulina humana regular se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Insulina humana regular vial deberá usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Finalmente, la Sala recomienda que en el instructivo para uso ó administración 1051297_COL, se incluyan las instrucciones detalladas de uso para cada vía de administración (subcutánea e intravenosa) y le recuerda que debe hacer parte integral de la información para prescribir como del inserto.

3.5.2 INSULEX® N

Expediente : 20021159
Radicado : 20251244712
Fecha : 22/04/2024
Interesado : LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V.

Composición: Cada mL contiene 100 UI de Insulina Humana Isófana (ADN Recombinante)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus

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

- Modificación de vía de administración
- Inserto Versión VE-02 con allegado mediante radicado 20251244712

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251244712 se solicita modificación de vía de administración para Insulina Humana Isófana (ADN Recombinante) solución inyectable 100 UI/mL (Insulex® N), para incluir la vía intravenosa, la indicación aprobada es: *“Está indicado para mejorar el control glicémico en adultos (> 18 años de edad) con diabetes mellitus”*. Así mismo, solicita aprobación de inserto Versión VE-02 allegado mediante Radicado 20251244712.

El interesado justifica la solicitud de adición de la vía intravenosa con el argumento que en México están aprobadas las vías de administración subcutánea, intramuscular e intravenosa y que el propósito es armonizar la información.

Como soporte anexa diversas publicaciones sobre insulina, ninguna sobre uso de insulina isófana por vía intravenosa. Allega artes, pero no información para prescribir ni inserto acorde con lineamientos de Invima.

La Sala aclara que la única vía de administración para insulina isófana debe ser subcutánea, no se recomienda por vía intravenosa por ser una suspensión no diseñada para esta vía, por los riesgos que conlleva (embolismo local y pulmonar, hipoglucemia grave difícil de revertir; no se recomienda por vía intramuscular pues la absorción es errática, lo que dificulta el control glucémico y no representa ninguna ventaja frente a la subcutánea; por lo anterior, recomienda negar la adición de las vías de administración intramuscular e intravenosa.

Por tanto, la información farmacológica de este medicamento se debe ajustar a ello.

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia así:

Indicaciones

Insulina humana isófana está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Insulina humana isófana de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Insulina humana isófana, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Insulina humana isófana y otras insulinas.

Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación

continúa de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Insulina humana isófana. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Insulina humana isófana no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia.

Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existe restricción alguna en el tratamiento de diabetes con insulina durante el embarazo, debido a que la insulina no cruza la barrera de la placenta. Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, que pueden ocurrir con un control inadecuado en el tratamiento de la diabetes, aumentan el riesgo de malformaciones y muerte intrauterina. Se recomienda intensificar el control glucémico y la supervisión de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando estén intentando quedar embarazadas. Las necesidades de insulina suelen disminuir durante el primer trimestre del embarazo y aumentar durante el segundo y el tercero. Después del parto, las necesidades de insulina suelen volver rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia

El que una madre en lactancia se encuentre bajo un tratamiento insulínico no representa riesgo alguno para el bebé. No obstante, podría ser necesario ajustar la dosis de Insulina humana isófana.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

La capacidad de concentración del paciente, así como su capacidad de reacción, podrían verse afectadas como resultado de la hipoglucemia. Lo cual podría representar un riesgo en situaciones en que estas habilidades tengan una importancia especial (por ejemplo, al conducir un auto u operar maquinaria).

Deberá advertirse a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia al conducir. Esto es particularmente importante en pacientes que presentan una percepción reducida o ausente de síntomas de aviso de hipoglucemia o que tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. Por lo que la conveniencia de conducir deberá evaluarse en estas circunstancias.

Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anormalidades refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede

85

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común – Urticaria, sarpullido
Muy raro – Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco común – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco común – Trastornos refractarios
Muy raro – Retinopatía diabética	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
Poco común - Edema	

- Ver sección Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

- Ver sección Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

Descripción de Reacciones adversas Seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea) puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada, puede reducir o prevenir este tipo de reacciones (*Ver sección de precauciones y advertencias*)

Interacciones:

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida / lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Dosificación y grupo etario:

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. Insulina humana isófana puede utilizarse solo o mezclado con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar como insulina basal (inyección vespertina y/o matutina) con insulina de acción rápida administrada en los alimentos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina. También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca deben administrarse intravenosamente.

Insulina humana isófana por lo regular se administra de manera subcutánea por inyección en el muslo.

Si fuera conveniente, pueden usarse también la pared abdominal, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Ver secciones reacciones adversas y precauciones y advertencias). La inyección por vía subcutánea en el muslo da lugar a una absorción más lenta y menos variable, en comparación con los demás sitios de inyección.

Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Insulina humana isófana se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Los viales de insulina humana isófana deberán usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

Vía de administración: subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Finalmente, la Sala recomienda que en el instructivo para uso ó administración 1055658.ai, se incluyan las instrucciones detalladas de uso para la vía de administración subcutánea y le recuerda que debe hacer parte integral de la información para prescribir como del inserto.

3.8 ACLARACIONES

3.8.1 QDenga® VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (ELABORADA CON VIRUS VIVOS, ATENUADOS)

Expediente : 20201965
Radicado : 20241149617 / 20251108422
Fecha : 18/06/2024
Interesado : TAKEDA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

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

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

Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP/dosis

Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP/dosis

Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP/dosis

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

#Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Qdenga® está indicado como coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la transmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad del dengue causada por serotipos 1 y 2 del virus del dengue en individuos de entre 4 a 60 años de edad.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar concepto emitido en el Acta No. 07 de 2025 SEMPB Cuarta parte Numeral 3.4.2.12 sobre la información de nuevas reacciones adversas, ajuste en la redacción del ítem de contraindicaciones, e interacciones, así como nueva versión de inserto e información para prescribir versión CCDS 8.0 y correcciones editoriales en la IPP e inserto para el producto QDenga® (VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE ELABORADA CON [VIRUS VIVOS, ATENUADOS])

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2025 SEMPB Cuarta Parte numeral 3.4.2.12 en el sentido de ajustar las modificaciones en los ítems reacciones adversas y de contraindicaciones, así como nueva versión de inserto e información para prescribir versión CCDS 8.0.

La Sala recomienda que la información que le aplica al producto de la referencia es la siguiente:

Composición:

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

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

Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP/dosis

Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP/dosis

Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP/dosis

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

#Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Nuevas indicaciones

Qdenga® está indicada como coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la transmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad causada por el virus del dengue en individuos entre 4 y 60 años de edad. No está demostrada la eficacia para prevenir dengue por serotipos 3 y 4 en pacientes seronegativos.

Nueva dosificación y grupo etario

Personas de entre 4 y 60 años de edad en el momento de la primera inyección Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses). No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes ancianos

La seguridad y eficacia de Qdenga® en pacientes mayores de 60 años no ha sido establecida.

Pacientes pediátricos

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

Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 4.8, pero no es posible realizar ninguna recomendación sobre una posología.

Función renal deteriorada

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

Insuficiencia hepática

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

Método de administración

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

Qdenga® no debe inyectarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos parenterales.

Nuevas precauciones y advertencias

Anafilaxia

Se han reportado eventos de Anafilaxia poscomercialización

El tratamiento y la supervisión médica adecuada debería estar siempre disponible en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Revisión de la historia clínica

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

Enfermedad concurrente

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

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

No se puede obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga® en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue y puede disminuir con el

tiempo. Actualmente se desconoce si una falta de protección podría provocar un mayor grado de gravedad del dengue. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación. Las personas deben buscar atención médica si desarrollan síntomas de dengue o señales de advertencia de dengue.

No existen datos sobre el uso de Qdenga® en sujetos mayores de 60 años de edad, y los datos de pacientes con enfermedades medicas crónicas son escasos.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

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

Mujeres en edad fértil

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

Otros

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

Nueva información Embarazo y lactancia.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación. Se debe aconsejar a las mujeres que tengan la intención de quedarse embarazadas retrasen la vacunación.

Embarazo

Los estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (véase la sección Datos de seguridad no clínicos). Existen datos limitados del uso de Qdenga® en mujeres embarazadas. Estos datos no son suficientes para concluir sobre la ausencia de efectos potenciales de Qdenga® sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto y el desarrollo posnatal.

Qdenga® es una vacuna elaborada con virus vivos atenuados, por lo que Qdenga® está contraindicada durante el embarazo (véase la sección Contraindicaciones).

Lactancia

Se desconoce si Qdenga® se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Qdenga® está contraindicada durante la lactancia (vea la sección Contraindicaciones).

Fertilidad

Los estudios con animales no indicaron ningún efecto perjudicial con respecto a la fertilidad femenina (véase la sección Datos de seguridad no clínicos). No se han realizado estudios específicos sobre la fertilidad en humanos.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes o hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga®.
- Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluyendo aquellas que reciben terapias inmunosupresoras como dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20 mg/día o 2 mg/kg/día de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas anteriores a la vacunación; otras vacunas atenuadas vivas o cualquier otro medicamento con propiedades inmunosupresoras conocidas incluyendo la quimioterapia.
- Personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sintomática o con infección por VIH asintomática cuando se acompaña de evidencia de función inmunológica deteriorada.
- Mujeres embarazadas (vea la sección Embarazo y Lactancia).
- Mujeres en período de lactancia (vea la sección Embarazo y Lactancia).

REACCIONES ADVERSAS:

Estudios clínicos

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

Viremia vacunal

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria de la vacuna después de la vacunación con Qdenga® en el 49 % de los participantes del estudio que no habían estado infectados con dengue antes y en el 16 % de los participantes del estudio que habían estado infectados con dengue antes. La viremia de la vacuna generalmente comenzó en la segunda semana después de la primera inyección, tuvo una duración media de 4 días, y fue detectada raramente después de la segunda dosis. La viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y erupción cutánea en algunos sujetos, que también pueden ocurrir con el dengue. Los síntomas transitorios adicionales observados post autorización fueron dolor ocular, trombocitopenia y petequias.

Las pruebas de diagnóstico del dengue pueden ser positivas durante la viremia vacunal y no pueden usarse para distinguir la viremia de la vacuna de la infección por dengue de tipo salvaje.

Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga® obtenidas de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización se muestran en la tabla a continuación.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos generados de estudios clínicos controlados con placebo y experiencia poscomercialización. El análisis combinado de los estudios clínicos que incluye a 14627 participantes en el estudio de 4 a 60 años (13839 niños y 788 adultos) que han sido vacunados con Qdenga®. Esto incluyó un subconjunto de reactogenicidad de 3830 participantes (3042 niños y 788 adultos).

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy infrecuentes ($< 1/10 000$)

No conocida: No puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad) y experiencia poscomercialización (de 4 años en adelante)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior ^a
	Frecuentes	Nasofaringitis Faringoamigdalitis ^b
	Poco frecuentes	Bronquitis Rinitis
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy infrecuentes	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	No conocida	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^d
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad ^d
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia ^d
	Poco frecuentes	Mareos

Trastornos oculares	Poco frecuentes	Dolor ocular ^c
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea Náuseas Dolor abdominal Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea ^e Prurito ^f Urticaria
	Infrecuentes	Petequias
	Muy raros	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Malestar Astenia Fiebre
	Frecuentes	Hinchazón en el lugar de la inyección Moretones en el lugar de la inyección ^f Prurito en el lugar de la inyección ^f Enfermedad similar a la influenza
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección ^f Fatiga ^f Decoloración en el sitio de inyección ^f

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

a Incluye infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior

b Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis

c Reacción adversa observada poscomercialización

d Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos

e Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

f Notificado en adultos en ensayos clínicos

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

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

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños fueron coherentes con las de los adultos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en niños que en adultos fueron fiebre (11 % frente a 3 %), infección del tracto respiratorio superior (11 % frente a 3 %), nasofaringitis (6 % frente a 0,6 %),

faringoamigdalitis (2 % frente a 0.3 %), y enfermedad similar a la influenza (1% versus 0.1%). Las reacciones adversas notificadas con menos frecuencia en niños que en adultos fueron eritema en el lugar de la inyección (2 % frente a 27 %), náuseas (0,03 % frente a 0,8 %) y artralgia (0.03 % frente a 1%).

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

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

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

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Nuevas interacciones

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

Qdenga® no debe administrarse a sujetos que estén recibiendo terapias inmunosupresoras como dosis altas de corticosteroides sistémicos durante las 4 semanas anteriores a la vacunación o cualquier otro medicamento con propiedades inmunosupresoras conocidas incluyendo la quimioterapia.

Uso con otras vacunas

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

Qdenga® puede ser administrada de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A. La coadministración ha sido estudiada en adultos.

Qdenga® puede ser administrada de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla. En un estudio clínico en el que participaron aproximadamente 300 sujetos que recibieron Qdenga® de forma concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo ningún efecto sobre la tasa de seroprotección contra la fiebre amarilla. Las respuestas de anticuerpos contra el dengue disminuyeron tras la administración

concomitante de Qdenga® y la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Qdenga® puede ser administrada de forma concomitante con la vacuna contra el virus del papiloma humano. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el participaron 307 pacientes con edades entre 9 a 14 años, que recibieron Qdenga® y la vacuna 9vHPV en forma concomitante.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.8.2 JARDIANCE® 10 mg JARDIANCE® 25 mg

Expediente : 20073367
Expediente : 20061998
Radicado : 20231070301 / 20241214850 / 20241302701
: 20231070308 / 20241214805 / 20241302708
Fecha : 23/08/2024
: 23/08/2024
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Empagliflozina
Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Falla cardíaca

En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

97

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El grupo de apoyo de las Sala Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar concepto emitido en el Acta No. 09 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.1.3 sobre las indicaciones del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el Acta No. 09 de 2025 SEMPB Cuarta Parte numeral 3.4.1.3 en el sentido de unificar las indicaciones del producto de la referencia. Por tanto, la información aprobada para los productos de la referencia es la siguiente:

Indicaciones:

Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

* Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

* Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Falla cardíaca (sólo aplica para la concentración de 10 mg)

- Jardiance® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.
- Jardiance® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección preservada. No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.
- Jardiance® está indicado pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática. No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.

Enfermedad renal crónica (sólo aplica para la concentración de 10 mg)

- Jardiance® está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día con TFG_e ≥ 45 ml/min/1,73 m² y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

Falla cardíaca

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR < 20 ml/min/1,73 m². No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con insuficiencia renal

Se puede utilizar empagliflozina 10 mg independientemente de la función renal. Sin embargo, dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con JARDIANCE® en pacientes sometidos a diálisis.

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con insuficiencia renal grave. Si la TFG_e cae por debajo de los 60 ml/min/1,73 m², la dosis recomendada de empagliflozina se limita a 10 mg y se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante adicional cuando fuera necesario (ver Advertencias y precauciones especiales).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis

Se han informado casos de cetoacidosis, una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de

insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Forunier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Uso en pacientes con deterioro renal

Dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes sometidos a diálisis.

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con TFGe <45 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Excipientes

Lactosa (como monohidrato): Los comprimidos de 10 mg contienen 162,5 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada. Los comprimidos de 25 mg contienen 113 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, p. ej., galactosemia, no deben tomar este medicamento.

Sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente es ‘libre de sodio’.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los datos sobre el uso de JARDIANCE® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE®.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas Reacciones adversas:

Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR γ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Falla cardíaca

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3726) o fracción de eyección preservada (N = 5985) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa al medicamento más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %).

Enfermedad renal crónica

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó pacientes con enfermedad renal crónica (N = 6609) quienes recibieron tratamiento con 10 mg de empagliflozina o placebo. Aproximadamente el 44 % de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2.

No se identificaron nuevas reacciones adversas en el estudio EMPA-KIDNEY.

En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue congruente para las indicaciones estudiadas.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia durante la comercialización, según la clasificación por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA

	<u>Empagliflozina</u>
<u>Clasificación por Sistema y Órgano</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b [23] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d} [22]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^b [18]
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [58]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b [59] Angioedema ^b [60]
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocritos ^c [61] Incremento de lípidos en suero ^c [61]
^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus ^b derivados de la experiencia durante la comercialización ^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional ^d observados en pacientes con diabetes mellitus	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver la sección Posología y administración; ver Tabla a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea, como tratamiento

105

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2. Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23 (met), 1245.23 (met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9 (lina+met) y 1245.25 – TS¹)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina (1245.23_(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23_(met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

¹ pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

² la dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

³ Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4:4]

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1 %).

Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante.

En los pacientes de ≥ 75 años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, $n = 13402$), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1%), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPA-REG OUTCOME®).

SOBREDOSIS

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina fueron bien toleradas.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. La eliminación de la empagliflozina del organismo mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5 AG, dado que las mediciones de 1,5 AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se debe utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Litio

El uso concomitante de los inhibidores del SGLT2, que incluye la empagliflozina con litio puede reducir los niveles sanguíneos de litio a través de un aumento de la excreción renal de litio. Por lo tanto, la concentración sérica de litio se debe monitorizar con mayor frecuencia después del inicio con empagliflozina o de los posteriores cambios de dosis. Derive el paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9 [34, 35]. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y de la UGT es remoto [29-31, 33]. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de captación OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [41]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores humanos de captación en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste

de la dosis de JARDIANCE® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos, y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59 %), rifampicina (35 %) o probenecid (53 %). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.8.3 OMVOH® 300 mg/15mL

Expediente : 20252920
Radicado : 20231099648 / 20241207344
Fecha : 15/08/2024
Interesado : ELI LILLY INTERAMERICA INC

Composición: Cada vial contiene 300 mg/15mL (20 mg/mL) de mirikizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión.

Indicaciones:

Omvoh® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Solicitud: El grupo de apoyo de las Sala Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar concepto emitido en el Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.1.2.5., en lo atinente a la vía de administración del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el Acta No. 08 de 2025 SEMPB Tercera Parte numeral 3.1.2.5 en el sentido de que la vía de administración para el producto mirikizumab (Omvoh®) 300 mg/15 mL es:

Vía de administración: Intravenosa

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada vial contiene 300 mg/15mL (20 mg/mL) de mirikizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión.

Indicaciones:

Omvo® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

Reacciones graves de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con la administración de mirikizumab. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspender mirikizumab de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

Infecciones

Mirikizumab puede aumentar el riesgo de infección grave. No se debe iniciar el tratamiento con mirikizumab en pacientes con infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o esté tratada adecuadamente. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con mirikizumab en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si presentan signos o síntomas de infección aguda o crónica clínicamente importante. Si se desarrolla una infección grave, se debe considerar la discontinuación de mirikizumab hasta que la infección se resuelva.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección por tuberculosis (TB).

En los pacientes tratados con mirikizumab se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar la administración de un tratamiento anti-TB antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no pueda confirmarse un curso de tratamiento adecuado

Elevación de las enzimas hepáticas

Se produjeron casos de lesión hepática inducida por fármacos (incluyendo un caso que cumple los criterios de la Ley de Hy) en pacientes que recibían mirikizumab en ensayos

clínicos. Se deberían evaluar las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio y mensualmente durante la inducción (incluyendo el periodo de inducción extendido, si procede). A continuación, las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deberían controlar (cada 1 - 4 meses) de acuerdo con la práctica estándar para el manejo del paciente y según esté clínicamente indicado. Si se observan aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) y se sospecha una lesión hepática inducida por fármacos, se debe discontinuar el tratamiento con mirikizumab hasta que se descarte este diagnóstico

Immunizaciones

Evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos en pacientes tratados con mirikizumab. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con o sin microbios vivos.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos:

Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos de estudios controlados con placebo en pacientes con colitis ulcerativa

Clasificación por órganos y sistemas Término	Muy frecuente ≥ 10 %	Frecuente ≥1% y <10%	Poco frecuente ≥0,1% y <1%
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ^a		X	
Trastornos del sistema inmunitario			
Reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión			X
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia		X	
Infecciones e infestaciones			
Infecciones de las vías respiratorias Superiores		X	
Herpes zóster			X
Investigaciones			
Aumento de la alanina aminotransferasa			X
Aumento de la aspartato aminotransferasa			X
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza		X	
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea		X	

^a Reportado en el estudio de mantenimiento con mirikizumab

Immunogenicidad

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 23 % de los pacientes tratados con mirikizumab desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales eran de título bajo y dieron positivo en las pruebas de actividad neutralizante. Los títulos de anticuerpos más elevados en aproximadamente el 2 % de los sujetos tratados con mirikizumab se asociaron con concentraciones séricas de mirikizumab más bajas y una respuesta clínica reducida. No

se encontró ninguna asociación entre los anticuerpos antimirikizumab y la hipersensibilidad o los eventos relacionados con la inyección.

Sobredosis

En ensayos clínicos se han administrado dosis de mirikizumab de hasta 2400 mg por vía intravenosa y hasta 500 mg por vía subcutánea sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, monitorear al paciente en búsqueda de cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e iniciar, de inmediato, el tratamiento sintomático adecuado.

Interacciones:

Terapias concomitantes

En los estudios sobre colitis ulcerativa, el uso concomitante de corticosteroides o inmunomoduladores orales no influyó en la seguridad de mirikizumab.

Los análisis de datos farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento de mirikizumab no se vio afectado por la administración concomitante de 5-ASAs, corticoesteroides o inmunomoduladores orales (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina y metotrexato) en pacientes con colitis ulcerativa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

El régimen de dosis de Omvoh® recomendado consta de 2 partes:

Una dosis de inducción de 300 mg de Omvoh® en infusión intravenosa durante al menos 30 minutos en la semana 0, semana 4 y semana 8.

Una dosis de mantenimiento de 200 mg de Omvoh® inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas, a partir de la semana 12.

Evalúe a los pacientes después de la dosis de inducción de 12 semanas y, si hay una respuesta terapéutica adecuada, pase a la dosis de mantenimiento. Si los pacientes no presentan una respuesta terapéutica adecuada en la semana 12 de la dosis de inducción, considerar la posibilidad de continuar la dosis con 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa en las semanas 12, 16 y 20. Si se consigue un beneficio terapéutico con el tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden iniciar la dosificación subcutánea de mantenimiento de Omvoh® cada 4 semanas, a partir de la semana 24. Suspender Omvoh® en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 24.

Los pacientes con pérdida de respuesta terapéutica durante el tratamiento de mantenimiento pueden recibir 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa cada 4 semanas, hasta un total de 3 dosis. Si se consigue un beneficio clínico con este tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden reanudar la dosis subcutánea de Omvoh® cada 4 semanas.

Forma de administración: dosis de inducción- administración intravenosa

Dilución de Omvoh® para preparar la solución para infusión

1. Cada vial es de un solo uso.
2. Preparar la solución de infusión utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la solución preparada.
3. Inspeccionar el contenido del vial. La solución debe ser transparente, incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.
4. Extraer 15 ml del vial de Omvoh® (300 mg) utilizando una aguja de tamaño adecuado (se recomienda de calibre 18 a 21) y transferirlos a la bolsa de infusión. Mirikizumab solo debe diluirse en bolsas de infusión (el tamaño de la bolsa oscila entre 50 y 250 ml) que contengan solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % O solución inyectable de dextrosa o glucosa al 5 %. No diluir la solución de perfusión con otras soluciones ni infundir de manera concomitante con otros electrolitos o medicamentos.
5. Invertir suavemente la bolsa de infusión para mezclar. No agitar la bolsa preparada.

Administración de la solución de Omvoh®

6. Conectar el equipo de administración intravenosa (línea de infusión) a la bolsa de infusión preparada y purgar la línea. Administrar la infusión durante al menos 30 minutos.
7. Al final de la infusión, para asegurar que se administra una dosis completa, la línea de infusión debe lavarse con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % o solución inyectable de dextrosa o glucosa al 5 %. El lavado debe administrarse a la misma velocidad de infusión que la utilizada para la administración de Omvoh®. El tiempo necesario para purgar la solución de mirikizumab de la línea de infusión es adicional al tiempo mínimo de infusión de 30 minutos.

Forma de administración: dosis de mantenimiento- administración subcutánea

El régimen de dosis de mantenimiento recomendado de Omvoh® es de 200 mg inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas después de finalizar la dosis de inducción. Una dosis completa son dos jeringas prellenadas de 100 mg o dos plumas prellenadas de 100 mg.

En caso de omisión de una dosis, indique a los pacientes que se inyecten lo antes posible. De ahí en adelante, reanudar la dosificación cada 4 semanas.

Los pacientes pueden autoinyectarse Omvoh® luego de recibir capacitación en técnicas de inyección subcutánea.

Las zonas de inyección son el abdomen, el muslo y la parte posterior del brazo. Indique a los pacientes que se deben inyectar en un lugar diferente cada vez. Por ejemplo, si la primera inyección fue en el abdomen, la segunda inyección, para completar una dosis completa, podría ser en otra zona del abdomen.

La pluma o la jeringa prellenadas de Omvoh® deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar Omvoh® si está turbio o hay partículas visibles.

Poblaciones específicas

Edad, sexo, peso, raza, etnia

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la edad, el sexo, el peso o la raza/etnia no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética de mirikizumab.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios de farmacología clínica específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática en la farmacocinética de mirikizumab.

El análisis farmacocinético poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina (rango de 36,2 a 291 mL/min) o la bilirrubina total (rango de 1,5 a 29 µmol/L) no afectaron la farmacocinética de mirikizumab.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios de toxicidad para el desarrollo en monas gestantes no revelaron efectos adversos para el desarrollo del feto o del lactante. No existen datos suficientes en humanos para establecer la seguridad de mirikizumab durante el embarazo. Mirikizumab solo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre o el feto.

Lactancia

Se desconoce si mirikizumab se excreta en la leche humana o se absorbe de manera sistemática tras su ingestión. Administrar mirikizumab a mujeres lactantes solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas asociados al uso de mirikizumab.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AC24	MIRIKIZUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN	300 mg / 15 mL (Vial)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) y la información para Prescribir versión CDS20221216-PTC V 2.0 (18Jul24) allegados mediante Radicado 20241207344.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos la Sala encuentra que: De acuerdo con el literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2022 **“Artículo 4º. La protección a la que se refiere este decreto no aplica en los siguientes casos: ... literal b) Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero”.**

La Sala considera que mirikizumab es similar a risankizumab y guselkumab, con quienes comparte mecanismo de acción y actividad farmacológica, a los que les venció la protección 27/07/2025 y 02/10/2024 respectivamente.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto Omvoh se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.8.4 BRUKINSA® 80 MG CAPSULAS

Expediente : 20262984
Radicado : 20231242745 / 20241131596
Fecha : 29/05/2024
Interesado : BeiGene Switzerland GmbH

Composición: Zanubrutinib 80 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Macroglobulinemia de Waldenström

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (WM).

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas

BRUKINSA se indica para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

Solicitud: El grupo de apoyo de las Sala Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar concepto emitido en el Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera parte numeral 3.1.1.5., en lo atinente a la condición de venta del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el Acta No. 04 de 2025 SEMPB Tercera Parte numeral 3.1.1.5 en el sentido de que la condición de venta para el producto Zanubrutinib (Brukinsa®) 80 mg es:

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Zanubrutinib 80 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

- Macroglobulinemia de Waldenström Zanubrutinib (Brukinsa®) está indicado como agente alternativo a ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (WM).
- Zanubrutinib (Brukinsa®) está indicado como agente alternativo a ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hemorragia

Han ocurrido eventos hemorrágicos serios y fatales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA en monoterapia. Se informaron hemorragias

117

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado 3 o mayor, incluyendo hemorragia intracraneana y gastrointestinal, hematuria y hemotórax, en 3,6% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia en estudios clínicos, donde el 0,3 % de los pacientes fallecieron.

Ocurrieron eventos de sangrado de cualquier grado, a excepción de púrpura y petequias, en 30% de los pacientes.

Han ocurrido eventos de sangrado en pacientes con y sin tratamiento concomitante con antiplaquetarios o anticoagulantes. La coadministración de BRUKINSA con medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia.

Controlar por signos y síntomas de sangrado. Discontinuar BRUKINSA si ocurre hemorragia intracraneana de cualquier grado. Se debe considerar el beneficio- riesgo de suspender BRUKINSA por 3 a 7 días pre y post-cirugía dependiendo del tipo de cirugía y el riesgo de sangrado.

Infecciones

Han ocurrido infecciones (incluyendo infecciones bacterianas, virales o micóticas) e infecciones oportunistas serias y fatales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas con BRUKINSA en monoterapia. Ocurrieron infecciones Grado 3 o mayor en 24% de los pacientes, la más frecuente fue neumonía (11%), y las infecciones fueron mortales en el 2,9% de los pacientes. Han ocurrido infecciones debido a reactivación del virus de hepatitis B (hepatitis B virus, HBV).

Considerar profilaxis para virus de herpes simple, neumonía por pneumocystis jirovecii y otras infecciones de acuerdo al cuidado estándar en pacientes que tienen un aumento del riesgo de infecciones. Controlar y evaluar a los pacientes para detectar fiebre y otros signos y síntomas de infección y tratarlos de manera adecuada.

Citopenias

Se han desarrollado citopenias Grado 3 o 4, incluyendo neutropenia (22%), trombocitopenia (8%) y anemia (7%) basado en análisis de laboratorio, en pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia.

Ocurrió neutropenia Grado 4 en 11 % de los pacientes y trombocitopenia Grado 4 en 2,8 % de los pacientes.

Controlar los recuentos de sangre completos regularmente durante el tratamiento e interrumpir tratamiento, reducir la dosis o discontinuar tratamiento, según el caso. Tratar usando factor de crecimiento o transfusiones, según sea necesario.

Segundas neoplasias malignas primarias

Han ocurrido segundas neoplasias malignas primarias, incluyendo carcinoma no cutáneo, en 13% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel distinto del melanoma, reportado en 7 % de los pacientes.

Otras segundas neoplasias primarias incluyeron tumores sólidos malignos (5%), melanoma (1,2%) y neoplasias malignas hematológicas (0,5 %). Advertir a los pacientes que deben usar protección solar, y monitorear a los pacientes por el desarrollo de segundas neoplasias primarias.

Arritmias cardíacas

Se produjeron casos serios de arritmia cardíaca en los pacientes tratados con BRUKINSA. Han ocurrido fibrilación auricular y aleteo auricular en 3,7% de 1550 pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia, incluidos casos de Grado 3 o superior en el 1,7 % de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión e infecciones agudas pueden tener un aumento del riesgo. Se informaron arritmias ventriculares de Grado 3 o superior en el 0,2 % de los pacientes.

Controlar signos y síntomas de arritmia cardíaca (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, disnea, molestias precordiales), tratarlos según corresponda y analizar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con BRUKINSA.

Toxicidad embriofetal

Basado en hallazgos en animales, BRUKINSA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluyendo malformaciones en exposiciones que eran 5 veces superiores a aquellas informadas en pacientes con la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día. Advertir a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA y, por al menos, una semana después de la última dosis.

Advertir a los hombres que deben evitar engendrar un hijo durante el tratamiento y, por al menos, una semana después de la última dosis. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se debe informar a la paciente el potencial daño al feto.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan más detalladamente en la sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES de este prospecto:

- Hemorragia
- Infecciones
- Citopenias
- Segundas neoplasias malignas primarias
- Arritmias cardíacas

Experiencia en estudios clínicos

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

Los datos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a BRUKINSA como un agente único en nueve estudios clínicos, donde se administró en dosis de 160 mg dos veces al día en 1445 pacientes, y de 320 mg una vez al día en 105 pacientes. Entre los 1550 pacientes, la mediana de la duración de la exposición fue de 26 meses, el 80 % de los pacientes se expusieron durante, al menos, 12 meses, el 58 % de los pacientes se expusieron durante, al menos, 24 meses.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes ($\geq 30\%$), incluidas las anomalías de laboratorio, incluyeron disminución del recuento de neutrófilos (42%), infección del tracto respiratorio superior (39%), disminución del recuento de plaquetas (34%), hemorragia (30%) y dolor musculoesquelético (30%).

Macroglobulinemia de Waldenström (WM)

La seguridad de BRUKINSA se investigó en dos cohortes del estudio BGB- 3111-302 (ASPEN). La cohorte 1 incluyó 199 pacientes con WM con mutación MYD88 (MYD88MUT) que fueron aleatorizados y tratados ya sea con BRUKINSA (101 pacientes) o ibrutinib (98 pacientes). El estudio también incluyó un grupo no aleatorizado, cohorte 2, con 26 pacientes con WM con MYD88 wild type (MYD88WT) y 2 pacientes con status MYD88 desconocido.

Entre los pacientes que recibieron BRUKINSA, 93 % estuvo expuesto por 6 meses o más y 89 % estuvo expuesto por más de 1 año.

En la cohorte 1 de la población de seguridad del estudio ASPEN (N = 101), la mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA fue 70 años (45-87 años); 67 % eran hombres, 86 % eran blancos, 4 % eran asiáticos y en el 10 % no se informó la raza (raza desconocida). En la cohorte 2 de la población de seguridad del estudio ASPEN (N = 28), la mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA fue 72 años (39-87 años); 50% eran hombres, 96 % eran blancos y en el 4 % no se informó la raza (raza desconocida). En la cohorte 1, reacciones adversas serias ocurrieron en 44 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA. Las reacciones adversas serias en >2 % de los pacientes incluyeron influenza (3 %), neumonía (4 %), neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos (3 %), hemorragia (4 %), pirexia (3 %), y neutropenia febril (3 %). En la cohorte 2, reacciones adversas serias ocurrieron en 39 % de los pacientes. Reacciones adversas serias en >2 pacientes incluyeron neumonía (14 %).

Discontinuación permanente de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 2 % de los pacientes en la cohorte 1, e incluyeron hemorragia (1 paciente), neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos (1 paciente); en la cohorte 2, discontinuación permanente de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 7 % de los pacientes, e incluyeron hemorragia subdural (1 paciente) y diarrea (1 paciente).

Interrupciones de dosis de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrieron en el 32 % de los pacientes en la cohorte 1 y en el 29% en la cohorte 2. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosificación en >2 % de los pacientes incluyeron neutropenia, vómitos, hemorragia, trombocitopenia y neumonía en la cohorte 1. Las reacciones adversas que llevaron a interrupción de la dosificación en >2 pacientes en la

cohorte 2 incluyeron neumonía y pirexia. Reducciones de dosis de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 11 % de los pacientes en la cohorte 1 y en 7% en la cohorte 2. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en >2 % de los pacientes incluyeron neutropenia en la cohorte 1. Reacciones adversas que llevaron a reducción de dosis ocurrieron en 2 pacientes en la cohorte 2 (cada uno con un evento: diarrea y neumonía).

En la Tabla 8, se resumen las reacciones adversas en la cohorte 1 del estudio ASPEN.

Tabla 8: Reacciones adversas (≥ 10 %) que ocurrieron en pacientes con WM que recibieron BRUKINSA en la Cohorte 1

Sistema corporal	Reacción adversa	BRUKINSA (N = 101)		Ibrutinib (N = 98)	
		Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección tracto respiratorio superior ^a	44	0	40	2
	Neumonía ^b	12	4	26	10
	Infección del tracto urinario	11	0	13	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	22	3	34	2
	Náuseas	18	0	13	1
	Estreñimiento	16	0	7	0
	Vómitos	12	0	14	1
Trastornos generales	Fatiga ^c	31	1	25	1
	Pirexia	16	4	13	2
	Edema periférico	12	0	20	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematoma ^d	20	0	34	0
	Rash ^e	29	0	32	0
	Prurito	11	1	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético ^f	45	9	39	1
	Espasmos musculares	10	0	28	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	18	1	14	1
	Mareos	13	1	12	0
	Tos	16	0	18	0

Sistema corporal	Reacción adversa	BRUKINSA (N = 101)		Ibrutinib (N = 98)	
		Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	14	0	7	0
Trastornos vasculares	Hemorragia ^g	42	4	43	9
	Hipertensión	14	9	19	14

a Infección del tracto respiratorio superior incluye infección de vías respiratorias altas, laringitis, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio superior, faringitis, infección por rinovirus, congestión de vías respiratorias altas.

b Neumonía incluye infección respiratoria de vías bajas, infiltración pulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía viral.

c Fatiga incluye astenia, fatiga, letargo.

d Hematoma incluye todos los términos relacionados que comprendan moretones, contusión o equimosis.

e Rash incluye todos los términos relacionados: erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa, exantema medicamentoso, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupción prurítica, dermatitis, fotodermatosis, dermatitis acneiforme, dermatitis estásica, erupción vasculítica, erupción palpebral, urticaria y toxicidad cutánea.

f Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo, dolor vertebral, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, artritis y molestia musculoesquelética.

g Hemorragia incluye epistaxis, hematuria, hemorragia conjuntival, hematoma, hemorragia rectal, hemorragia periorbital, hemorragia bucal, hemorragia postquirúrgica, hemoptisis, hemorragia cutánea, hemorragia hemorroidal, hemorragia de oído, hemorragia ocular, diátesis hemorrágica, hematoma periorbital, hemorragia subdural, hemorragia por herida, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal baja, hematoma espontáneo, hematoma postraumático, hemorragia intracraneal postraumática, hemorragia por tumor, hemorragia retiniana, hematoquecia, diarrea hemorrágica, hemorragia, melena, hematoma postquirúrgico, hematoma subdural, rectorragia, trastorno hemorrágico, hemorragia pericárdica, hemorragia postmenopáusica, hemorragia en el lugar del estoma y hemorragia subaracnoidea.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA incluyeron infección localizada, fibrilación auricular o aleteo auricular, y hematuria.

En la Tabla 9, se resumen las anomalías de laboratorio del estudio ASPEN.

Tabla 9: Anomalías de laboratorio seleccionadas a (≥ 20 %) que empeoraron desde el estado basal en pacientes con WM que recibieron BRUKINSA en la Cohorte 1

Anomalía de laboratorio	BRUKINSA ^a		Ibrutinib ^b	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anomalías hematológicas				
Disminución de neutrófilos	50	24	34	9
Disminución de plaquetas	35	8	39	5
Disminución de la hemoglobina	20	7	20	7
Anomalías de bioquímica				
Aumento de la glucosa	45	2,3	33	2,3
Aumento de la creatinina	31	1	21	1
Disminución del calcio	27	2	26	0
Aumento del potasio	24	2	12	0
Disminución del fosfato	20	3,1	18	0
Aumentos del urato	16	3,2	34	6
Aumento de la bilirrubina	12	1	33	1

a Basado en mediciones de laboratorio

b El denominador empleado para calcular la tasa varió de 86 a 101 basado en el número de pacientes con un valor basal y, al menos, un valor post-tratamiento.

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a BRUKINSA (160 mg dos veces al día) en 675 pacientes con CLL de dos estudios clínicos

aleatorizados y controlados. El estudio requería que los pacientes no fueran aptos para recibir tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), definidos como sujetos de ≥ 65 años, o de 18 a < 65 años ya sea con un puntaje total en la Escala de valoración acumulativa de enfermedades (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) de > 6 , depuración de creatinina de 30 a 69 ml/min o antecedentes de infecciones serias o frecuentes. El estudio excluyó a los pacientes con valores de AST o ALT equivalentes a ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad (ULN) o bilirrubina igual a ≥ 3 veces (ULN), y a los pacientes que necesitaran un inhibidor o inductor potentes de CYP3A.

SEQUOIA

La seguridad de BRUKINSA como monoterapia se evaluó en pacientes con CLL/SLL sin tratamiento previo en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo. Los pacientes sin delección parcial del cromosoma 17p13.1 (delección del 17p) (cohorte 1) recibieron BRUKINSA 160 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable ($n = 240$) o bendamustina más rituximab (BR) durante 6 ciclos ($n = 227$). La bendamustina se administró en dosis de 90 mg/m²/día por vía intravenosa los primeros 2 días de cada ciclo, y el rituximab se administró en dosis de 375 mg/m² el día 1 del ciclo 1 y de 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2 a 6.

Asimismo, en un grupo único no aleatorizado (cohorte 2), se evaluó la misma pauta de BRUKINSA en 111 pacientes con CLL/SLL y delección del 17p que no habían recibido tratamiento previo.

Cohorte aleatorizada: CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo

Entre los pacientes con CLL/SLL sin la delección del 17p que no habían recibido tratamiento previo, la mediana de la edad fue de 70, el 62 % eran hombres, el 89 % eran blancos, el 2 % eran asiáticos y el 2 % eran de raza negra. La mayoría de los pacientes (93 %) tenían un performance status ECOG de 0 o 1.

La mediana de la duración de la exposición a BRUKINSA fue de 26 meses, donde el 71 % se expuso durante más de 2 años. Se produjeron reacciones adversas serias en el 36 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA.

Las reacciones adversas serias que se produjeron en el ≥ 5 % de los pacientes fueron covid-19, neumonía y segunda neoplasia primaria (cada evento en el 5 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en 11 (4,6 %) pacientes, donde la principal causa de muerte fue covid-19 (2,1 %).

Las reacciones adversas que motivaron la suspensión permanente de BRUKINSA en el 8 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 8 % y la interrupción de la dosis en el 46 %. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión permanente fueron segunda neoplasia maligna primaria y covid-19. Las principales causas de la modificación de la dosis (≥ 5 % de todos los pacientes) fueron infecciones respiratorias (covid-19, neumonía) y hemorragia.

En la Tabla 10, se presenta una selección de reacciones adversas de esta cohorte aleatorizada.

Tabla 10: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes con CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo en SEQUOIA

Órgano, aparato o sistema Término preferente	CLL/SLL sin delección del 17p			
	BRUKINSA (N = 240)		BR (N = 227)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^a	33	1,7	17	0,4
Infecciones e infestaciones				
Infección tracto respiratorio superior ^b	28	1,3	15	0,9
Neumonía ^c	13*	5	8 [†]	4
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^d	27*	4	4	0,4
Hipertensión ^e	14	7	5	2,6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash ^f	24	1,3	30	5
Hematoma ^g	24	0	2,6	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^e	15	0	10	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	14	0,8	12 [†]	0,9
Estreñimiento	10	0,4	18	0,0
Náuseas	10	0	33	1,3

Órgano, aparato o sistema Término preferente	CLL/SLL sin delección del 17p			
	BRUKINSA (N = 240)		BR (N = 227)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales				
Fatiga ^b	14	1,3	21	1,8
Neoplasias				
Segunda neoplasia primaria ⁱ	13*	6	1,3	0,4
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea ^e	12	0	8	0
Mareos ^j	11	0,8	5	0

* Incluye 3 resultados mortales.

† Incluye 2 resultados mortales.

a Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, molestia musculoesquelética, dolor óseo.

b Infección del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, faringitis, congestión en las vías respiratorias altas, laringitis, amigdalitis e inflamación del tracto respiratorio superior, y términos relacionados.

c Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas, infiltración pulmonar y términos relacionados, incluyendo tipos específicos de infecciones.

d Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado.

e Incluye múltiples términos similares de reacción adversa.

f Rash: erupción, dermatitis, erupción medicamentosa y términos relacionados.

g Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis.

h Fatiga: fatiga, astenia y letargo.

i Segunda neoplasia primaria: incluye cáncer de piel distinto de melanoma, tumores sólidos malignos (incluyendo, pulmonares, renales, genitourinarios, de mama, ováricos y rectales) y leucemia mieloide crónica.

j Mareos: mareos y vértigo.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA en esta cohorte incluyeron covid-19 (9 %), edema (8 %), dolor abdominal (8 %), infección urinaria (7 %) y fibrilación o aleteo auricular (3,3 %).

En la Tabla 11, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de esta cohorte.

Anomalia de laboratorio ^a	BRUKINSA		BR	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anomalías hematológicas				
Disminución de los neutrófilos	37	15	80	53
Disminución de la hemoglobina	29	2,5	66	8
Disminución de las plaquetas	27	1,7	61	11
Aumento de los leucocitos	21 ^b	21	0,4	0,4
Anomalías químicas				
Aumento de la glucosa ^c	55	7	67	10
Aumento de la creatinina	22	0,8	18	0,4
Aumento del magnesio	22	0	14	0,4
Aumento de la alanina aminotransferasa	21	2,1	23	2,2

a El denominador empleado para calcular la tasa fue de 239 en el grupo de BRUKINSA y de 227 en el grupo de BR, según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento. Los grados se basan en los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

b Los linfocitos aumentaron un 15 %.

c Sin ayunar.

Cohorte de un solo grupo: CLL/SLL con delección del 17p y sin tratamiento previo

En 111 pacientes con CLL/SLL y delección del 17p que no habían recibido tratamiento previo, la mediana de la edad fue de 70, el 71 % eran hombres, el 95 % eran blancos y el 1 % eran asiáticos. La mayoría de los pacientes (87 %) tenían un performance status ECOG de 0 o 1. La mediana de la duración de la exposición a BRUKINSA fue de 30 meses.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 3 (2,7 %) pacientes, incluidas neumonía, insuficiencia renal y disección aórtica (cada una en 1 paciente).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41 % de los pacientes tratados con BRUKINSA. Las reacciones adversas serias que se informaron en el ≥5 % de los pacientes fueron neumonía (8 %) y segunda neoplasia primaria (7 %).

Las reacciones adversas motivaron la suspensión del tratamiento en el 5% de los pacientes, la reducción de la dosis en el 5 % y la interrupción de la dosis en el 51 %. Las principales causas de la modificación de la dosis (≥5% de todos los pacientes) fueron neumonía, neutropenia, segunda neoplasia maligna primaria y diarrea.

En la Tabla 12, se presenta una selección de las reacciones adversas de esta cohorte.

Tabla 12: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥10 % de los pacientes con CLL/SLL y delección del 17p sin tratamiento previo en SEQUOIA

Órgano, aparato o sistema Término preferente	CLL/SLL con delección del 17p	
	BRUKINSA (N = 111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^a	38	0,0
Neumonía ^b	20*	8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^c	38	2,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash ^d	28	0,0
Hematoma ^e	26	0,9
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^f	28	4,5
Hipertensión ^g	11	5,4
Órgano, aparato o sistema Término preferente	CLL/SLL con delección del 17p	
	BRUKINSA (N = 111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Neoplasias		
Segunda neoplasia primaria ^h	22†	6
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	18	0,9
Náuseas	16	0,0
Estreñimiento	15	0,0
Dolor abdominal ⁱ	12	1,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ^j	18	0,0
Disnea ^k	13	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^l	14	0,9
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	11	1,8

* Incluye 1 resultado mortal.

† Incluye cáncer de piel distinto del melanoma en el 13 %.

- a Infección del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, faringitis, congestión del tracto respiratorio superior, inflamación del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior
- b Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas y términos relacionados, como tipos específicos de infecciones.
- c Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor óseo.
- d Rash: erupción, dermatitis, erupción cutánea tóxica y términos relacionados.
- e Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis.
- f Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado.
- g Incluye múltiples términos similares de reacción adversa.
- h Segunda neoplasia primaria: incluye cáncer de piel distinto de melanoma, tumores sólidos malignos (incluyendo, de vejiga, pulmonares, renales, de mama, de próstata, ováricos, pélvicos y de la uretra) y melanoma maligno.
- i Fatiga: fatiga, astenia y letargo.

Las reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA en esta cohorte incluyeron infección urinaria (8 %), edema (7 %), fibrilación o aleteo auricular (4,5 %) y covid-19 (3,6 %).

En la Tabla 13, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de esta cohorte.

Tabla 13: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con CLL/SLL y delección del 17p sin tratamiento previo en SEQUOIA

Anomalía de laboratorio ^a	BRUKINSA	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anomalías hematológicas		
Disminución de los neutrófilos	42	19 ^b
Disminución de la hemoglobina	26	3,6
Disminución de las plaquetas	23	0,9
Anomalías químicas		
Aumento de la glucosa ^c	52	6
Aumento del magnesio	31	0
Aumento de la creatinina	27	0,9

a El denominador empleado para calcular la tasa varió de 110 a 111 según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento. Los grados se basan en los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

b Grado 4, 9 %.

c Sin ayunar.

ALPINE

La seguridad de BRUKINSA como monoterapia se evaluó en pacientes con CLL/SLL, que habían recibido tratamiento previo, en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto y con

129

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

control activo. En ALPINE, 324 pacientes recibieron BRUKINSA como monoterapia, 160 mg por vía oral dos veces al día, y 324 pacientes recibieron ibrutinib como monoterapia, 420 mg por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En ALPINE, la mediana de la duración de la exposición fue de 24 meses para BRUKINSA. Las reacciones adversas que provocaron la muerte en el grupo de BRUKINSA se produjeron en 24 (7 %) pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la muerte y se produjeron en el >1 % de los pacientes fueron neumonía (2,8 %) e infección por SARS-CoV-2 (1,9 %).

Ciento cuatro pacientes (32 %) del grupo de BRUKINSA informaron ≥ 1 reacción adversa seria. Las reacciones adversas serias que se produjeron en el ≥ 5 % de los pacientes fueron neumonía (10%), covid-19 (7 %) y segundas neoplasias primarias (5 %).

Las reacciones adversas que motivaron la suspensión del tratamiento en el 13 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 11 % y la interrupción de la dosis en el 42 %. La principal causa de suspensión del tratamiento fue neumonía.

Las principales causas de la modificación de la dosis (≥ 5 % de todos los pacientes) fueron infecciones respiratorias (covid-19, neumonía) y neutropenia.

En la Tabla 14, se presenta una selección de las reacciones adversas de ALPINE.

Tabla 14: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes con CLL/SLL en recaída o refractarios que recibieron BRUKINSA en ALPINE

Órgano, aparato o sistema Término preferente	BRUKINSA (N = 324)		Ibrutinib (N = 324)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^a	27	1,2	22	1,2
Neumonía ^b	18*	9	19 [†]	11
Covid-19 ^c	14*	7	10 [†]	4,6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^d	26	0,6	28	0,6
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^e	24*	2,5	26 [†]	3,7
Hipertensión ^f	19	13	20	13
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash ^g	20	1,2	21	0,9
Hematoma ^h	16	0,0	14	0,0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	14	1,5	22	0,9
Trastornos generales				
Fatiga ⁱ	13	0,9	14	0,9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^f	11	0,3	11	0,0

Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^f	10	0,0	7	0,0
* Incluye desenlaces mortales: neumonía (9 pacientes), covid-19 (8 pacientes) y hemorragia (1 paciente). † Incluye desenlaces mortales: neumonía (10 pacientes), covid-19 (9 pacientes) y hemorragia (2 pacientes). a Infección del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, faringitis, rinitis, nasofaringitis, laringitis, amigdalitis y términos relacionados. b Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas, infiltración pulmonar y términos relacionados, incluyendo tipos específicos de infecciones. c Covid-19: covid-19, neumonía por SARS-CoV-2, síndrome post-COVID-19 agudo, prueba de detección de SARS-CoV-2 positiva. d Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor óseo y molestia musculoesquelética. e Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado. f Incluye múltiples términos similares de reacción adversa. g Rash : erupción, dermatitis y términos relacionados. h Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis. i Fatiga: astenia, fatiga, letargo.				

Las reacciones adversas de interés clínico que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA incluyeron infección urinaria (9 %), arritmia supraventricular (9 %) que incluyó fibrilación o aleteo auricular (4,6 %), dolor abdominal (8 %), cefalea (8 %), prurito (6,2 %), estreñimiento 5,9 %) y edema (4,6 %).

En la Tabla 15, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de ALPINE.

Tabla 15: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes que recibieron BRUKINSA en ALPINE

Anomalia de laboratorio ^a	BRUKINSA		Ibrutinib	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anomalías hematológicas				
Disminución de los neutrófilos	43	15	33	16
Disminución de la hemoglobina	28	4	32	3,7
Aumento de los linfocitos	24	19	26	19
Disminución de las plaquetas	22	4	24	3,4
Anomalías químicas				
Aumento de la glucosa	52	5	29	2,8
Aumento de la creatinina	26	0,0	23	0,0
Disminución del fosfato	21	2,5	13	2,2
Disminución del calcio	21	0,6	29	0,0

a El denominador empleado para calcular la tasa fue de 321 en el grupo de BRUKINSA, y varió de 320 a 321 en el grupo de ibrutinib, según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento. Los grados se basan en los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

Interacciones:

Inhibidores de CYP3A moderados y potentes:

Impacto clínico: La coadministración con un inhibidor de CYP3A moderado o potente aumenta la $C_{máx}$ y el AUC de zanubrutinib, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidades de BRUKINSA.

Prevención o manejo: Reducir la dosis de BRUKINSA cuando se coadministra con inhibidores de CYP3A moderados o potentes.

Inductores de CYP3A moderados y potentes:

Impacto clínico: La coadministración con un inductor de CYP3A moderado o potente disminuye la $C_{máx}$ y el AUC de zanubrutinib [ver Farmacología clínica], lo que puede reducir la eficacia de BRUKINSA.

Prevención o manejo:

- Evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores potentes de CYP3A.
- Se debe evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores moderados de CYP3A. Si estos inductores no se pueden evitar, la dosis de BRUKINSA se debe aumentar a 320 mg dos veces al día

Poblaciones Especiales:

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Basado en hallazgos en animales, BRUKINSA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de BRUKINSA en mujeres embarazadas como para evaluar un riesgo asociado al medicamento de malformaciones congénitas mayores, aborto espontáneo o desenlaces adversos para la madre o el feto.

En estudios de reproducción animal, la administración oral de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con malformación cardíaca fetal en aproximadamente, 5 veces la exposición humana (ver Datos).

Se debe aconsejar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA. Si se utiliza BRUKINSA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma BRUKINSA, se le debe informar el potencial daño al feto.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de anomalías congénitas, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos es 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal tanto en ratas como en conejos. Se administró zanubrutinib por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día.

Se observaron malformaciones en el corazón (corazones bicamerales y tricamerales) en todos los niveles de dosis en ausencia de toxicidad materna. La dosis de 30 mg/kg/día es, aproximadamente, 5 veces la exposición (AUC) en pacientes que reciben la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día.

La administración de zanubrutinib a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 30, 70 y 150 mg/kg/día produjo pérdida postimplantación con la dosis más alta. La dosis de 150 mg/kg es aproximadamente 32 veces la exposición (AUC) en pacientes que reciben la dosis recomendada y se asoció con toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre y postnatal, se administró zanubrutinib por vía oral a ratas en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día desde la implantación hasta el destete. Las crías de los grupos de dosis intermedia y alta habían disminuido los pesos corporales antes del destete, y todos los grupos de dosis tuvieron hallazgos oculares adversos (p. ej., cataratas, protrusión ocular). La dosis de 30 mg/kg/día es aproximadamente 5 veces el AUC en pacientes que reciben la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de zanubrutinib ni sus metabolitos en la leche humana, ni sobre los efectos para el lactante ni los efectos para la producción de leche. Debido al potencial para reacciones adversas serias de BRUKINSA en el lactante, se debe aconsejar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con BRUKINSA y durante al menos, dos semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

BRUKINSA puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BRUKINSA.

Anticoncepción

Mujeres

Se debe aconsejar a las pacientes de sexo femenino en edad fértil que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le debe informar el potencial daño al feto.

Hombres

Se debe aconsejar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo mientras estén recibiendo BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 1550 pacientes con WM y CLL/SLL, incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, 61% eran ≥ 65 años de edad, y 22 % eran ≥ 75 años de edad. Los pacientes de ≥ 65 años tuvieron tasas numéricamente más altas de reacciones adversas de Grado 3 o superior y reacciones adversas serias (63 % y 47 %, respectivamente) que los pacientes de < 65 años (57 % y 36 %, respectivamente).

No se observaron diferencias generales en efectividad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ninguna modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa ($CL_{Cr} \geq 15$ mL/min, estimada por Cockcroft-Gault). Controlar reacciones adversas de BRUKINSA en pacientes en diálisis [ver Farmacología clínica].

Insuficiencia hepática

Se recomienda la modificación de la dosis de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se ha evaluado la seguridad de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se deben controlar las reacciones adversas a BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática

Uso geriátrico

De los 1550 pacientes con WM y CLL/SLL, incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, 61% eran ≥ 65 años de edad, y 22 % eran ≥ 75 años de edad. Los pacientes de ≥ 65 años tuvieron tasas numéricamente más altas de reacciones adversas de Grado 3 o superior y reacciones adversas serias (63 % y 47 %, respectivamente) que los pacientes de < 65 años (57 % y 36 %, respectivamente).

No se observaron diferencias generales en efectividad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ninguna modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (CLcr ≥ 15 mL/min, estimada por Cockcroft-Gault).

Controlar reacciones adversas de BRUKINSA en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

Se recomienda la modificación de la dosis de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se ha evaluado la seguridad de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se deben controlar las reacciones adversas a BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de BRUKINSA es 160 mg por vía oral dos veces al día o 320 mg por vía oral una vez al día hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

BRUKINSA se puede tomar con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que deben tragar las cápsulas enteras con agua. Se debe informar a los pacientes que no deben abrir, romper ni masticar las cápsulas.

Si se omite una dosis de BRUKINSA, se debe tomar tan pronto como sea posible en el mismo día y al día siguiente se debe retomar el horario normal.

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de BRUKINSA para pacientes con insuficiencia hepática severa es 80 mg por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de dosis en caso de interacciones medicamentosas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de interacciones medicamentosas se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Modificaciones de dosificación para el uso con inhibidores o inductores de CYP3A

Fármaco coadministrado	Dosificación recomendada de BRUKINSA (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
Inhibidor potente de CYP3A	80 mg una vez al día Interrumpir la administración de acuerdo a lo recomendado para reacciones adversas [ver Posología y modo de administración].
Inhibidor moderado de CYP3A	80 mg dos veces al día Modificar la dosis de acuerdo a lo recomendado para reacciones adversas [ver Posología y modo de administración].
Inductor potente de CYP3A	Evitar el uso concomitante.
Inductor moderado de CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inductores no se pueden evitar, la dosis de BRUKINSA se debe aumentar a 320 mg dos veces al día.

Después de la discontinuación de un inhibidor de CYP3A, o del inductor moderado de CYP3A4, retomar la dosis previa de BRUKINSA.

Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de dosificación de BRUKINSA para dosificación de BRUKINSA para reacciones adversas Grado 3 o mayor se presentan en la Tabla 7:

Tabla 7: Modificación recomendada de dosificación por reacción adversa

Reacción Adversa	Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de dosificación (Dosis de inicio: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
Toxicidades hematológicas [ver Advertencias y precauciones]		
Neutropenia febril Grado 3 o Grado 4 Reducción de la cifra de plaquetas a 25.000-50.000/mm ³ con sangrado considerable Reducción de la cifra de neutrófilos a <500/mm ³ (durante más de 10 días consecutivos) Reducción de la cifra de plaquetas a <25.000/mm ³ (durante más de 10 días consecutivos)	Primera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día.
	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día.
	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto a Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg una vez al día.
	Cuarta	Discontinuar BRUKINSA

Toxicidades no hematológicas [ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas]		
Toxicidades no hematológicas graves o potencialmente mortales *	Primera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. ^a
	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día.
	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg una vez al día.
	Cuarta	Discontinuar BRUKINSA

a Evaluar el beneficio/riesgo antes de reanudar tratamiento con la misma dosis para una toxicidad no hematológica Grado 4.

La linfocitosis asintomática no se debe considerar como una reacción adversa, y estos pacientes deben continuar tomando BRUKINSA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01EL03	ZANUBRUTINIB	CÁPSULA DURA	80 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.1 del producto BRUKINSA se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química y protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala encuentra que el principio activo zanubrutinib es el tercero de los inhibidores de tirosin quinasa de Bruton, con quienes comparte mecanismo de acción y actividad farmacológica, a uno de los cuales (ibrutinib) le venció la protección del mencionado Decreto en septiembre de 2020, por lo cual, la Sala recomienda negar la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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.

3.8.5 MEKTOVI 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20228033
Radicado : 20221094255 / 20231175327 / 20241016319
Fecha : 25/01/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15 mg de binimetinib.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones:

Binimetinib en combinación con encorafenib está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

Solicitud: El grupo de apoyo de las Sala Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar concepto emitido en el Acta No. 06 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.1.1.1., en lo atinente a la condición de venta del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el Acta No. 06 de 2025 SEMPB Segunda Parte numeral 3.1.1.1 en el sentido de que la condición de venta para el producto binimetinib (Mektovi) 15 mg es:

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15 mg de binimetinib.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones:

Binimetinib en combinación con encorafenib está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Binimetinib se debe administrar en combinación con encorafenib. Prueba de la mutación del gen BRAF.

Antes de iniciar el tratamiento con binimetinib en combinación con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan la mutación BRAF V600 mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de binimetinib en combinación con encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores que expresan las mutaciones BRAF V600E y V600K. Binimetinib en combinación con encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno sin mutaciones del gen de tipo salvaje BRAF.

Binimetinib combinado con encorafenib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor de BRAF.

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de binimetinib y encorafenib en pacientes cuyo melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 ha progresado a un inhibidor de BRAF previo. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación sería menor en estos pacientes.

Binimetinib combinado con encorafenib en pacientes con metástasis cerebrales

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de binimetinib y encorafenib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales.

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

La administración de binimetinib puede producir DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección.

Se recomienda evaluar la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con binimetinib, 1 mes después del inicio y luego cada 3 meses, aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce reducción de la FEVI, se puede abordar con una reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento.

No se ha confirmado la seguridad de binimetinib en combinación con encorafenib en pacientes con FEVI basal por debajo del 50 % o bien por debajo del LIN institucional. Por consiguiente, binimetinib se debe utilizar con precaución en estos pacientes; se suspenderá el tratamiento ante una disfunción ventricular izquierda sintomática, una disfunción de la FEVI de Grado 3 o 4 o un descenso absoluto de la FEVI ≥ 10 % respecto al valor inicial, y se evaluará la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.

Hemorragia

La administración de binimetinib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores. El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado ≥ 3 se deben tratar mediante la reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento y como esté clínicamente indicado.

Toxicidad ocular

La administración de binimetinib puede provocar toxicidad ocular, como DEPR y OVR. Se ha notificado también uveítis, como iridociclitis e iritis, en pacientes tratados con binimetinib en combinación con encorafenib.

No se recomienda la administración de binimetinib a pacientes con antecedentes de OVR. No se ha estudiado la seguridad de binimetinib en pacientes con factores predisponentes para OVR, como: glaucoma no controlado, hipertensión ocular, diabetes mellitus no controlada o antecedentes de síndromes de hiperviscosidad o hipercoagulabilidad. Por tanto, binimetinib se debe administrar con precaución a estos pacientes.

Los pacientes se deben someter a controles en cada consulta para detectar posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica. Si se produce DEPR sintomático, se puede controlar con una reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento.

El tratamiento con binimetinib se debe suspender de forma permanente si se produce OVR.

Si, durante el tratamiento, el paciente presenta uveítis, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib para obtener indicaciones.

Elevación de la CK y rabdomiólisis

Se han observado elevaciones asintomáticas de la CK en pacientes tratados con binimetinib, y se han notificado casos poco frecuentes de rabdomiólisis. Se deben extremar las precauciones en pacientes con trastornos neuromusculares asociados a una elevación de la CK y rabdomiólisis.

Se deben controlar mensualmente los niveles de CK y creatinina durante los primeros 6 meses de tratamiento y como esté clínicamente indicado. Se indicará al paciente que debe mantener una ingesta de líquidos adecuada durante el tratamiento. En función de la gravedad de los síntomas o del grado de elevación de la CK o la creatinina, podría ser necesario reducir la dosis, interrumpir o suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Hipertensión

El tratamiento con binimetinib puede producir hipertensión o empeorar la ya existente. Se debe medir la presión arterial en la situación basal y a lo largo del tratamiento, y controlar la hipertensión con los tratamientos habituales si es necesario. En caso de hipertensión grave, se recomienda interrumpir temporalmente la administración de binimetinib hasta que esté controlada.

Tromboembolismo venoso (TEV)

La administración de binimetinib puede producir TEV. Binimetinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de TEV.

Si el paciente sufre TEV o embolia pulmonar, se debe tratar mediante la reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial

La administración de binimetinib puede producir neumonitis/EPI. El tratamiento con binimetinib se debe suspender en pacientes con sospecha de neumonitis o EPI, incluidos aquellos que presentan síntomas pulmonares nuevos o progresivos, o signos como tos, disnea, hipoxia, opacidades reticulares o infiltrados pulmonares. El tratamiento con binimetinib se debe suspender de forma permanente en pacientes diagnosticados de neumonitis o EPI.

Nuevas neoplasias malignas primarias

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores del gen BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra binimetinib en combinación con encorafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes tratados con binimetinib en combinación con encorafenib, se han observado neoplasias malignas cutáneas como carcinoma de células escamosas de la piel (CCEP), incluido el queratoacantoma.

Se debe realizar una evaluación dermatológica antes de comenzar el tratamiento con binimetinib y encorafenib, cada 2 meses mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de la suspensión de este. Las lesiones sospechosas de la piel deben controlarse mediante resección dermatológica y evaluación dermopatológica. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si observan cualquier lesión cutánea nueva. El tratamiento con binimetinib y encorafenib debe continuar sin ninguna modificación de la dosis.

Neoplasias malignas no cutáneas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, encorafenib puede promover el desarrollo de neoplasias malignas relacionadas con la activación de los oncogenes RAS por mutación u otros mecanismos. Los pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib se deben someter a una exploración de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado.

Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con binimetinib y encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar binimetinib en combinación con encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Se pueden observar anomalías de las pruebas analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con binimetinib. Dichas anomalías analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con binimetinib y encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías de las pruebas analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia hepática

La principal vía de eliminación de binimetinib es el metabolismo hepático, sobre todo por glucuronidación. Dado que no se recomienda el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), no se recomienda la administración de binimetinib en estos pacientes.

Intolerancia a la lactosa

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad d mg dos veces al día por vía oral) combinado con encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) (en adelante, denominado Combo 450) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600, en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1) (en adelante, "población global con Combo 450"). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes (>25 %) en los pacientes tratados con binimetinib junto con encorafenib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgia.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib a la dosis recomendada (n = 274)

Categoría de órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Carcinoma de células escamosas de la piel ^a	Frecuente
	Carcinoma basocelular [*]	Frecuente
	Papiloma de piel [*]	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^b	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica [*]	Muy Frecuente
	Mareos [*]	Muy Frecuente
	Cefalea [*]	Muy Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Paresia facial ^c	Poco Frecuente
Trastornos oculares	Alteración visual [*]	Muy Frecuente
	DEPR [*]	Muy Frecuente
	Uveítis [*]	Frecuente
Trastornos cardíacos	Disfunción del ventrículo izquierdo ^d	Frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia ^e	Muy Frecuente
	Hipertensión [*]	Muy Frecuente
	Tromboembolismo venoso ^f	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^g	Muy Frecuente
	Diarrea [*]	Muy Frecuente
	Vómitos [*]	Muy Frecuente
	Náuseas	Muy Frecuente
	Estreñimiento	Muy Frecuente
	Colitis ^g	Frecuente
	Pancreatitis [*]	Poco Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperqueratosis [*]	Muy Frecuente
	Erupción [*]	Muy Frecuente
	Piel seca [*]	Muy Frecuente
	Prurito [*]	Muy Frecuente
	Alopecia [*]	Muy Frecuente
	Fotosensibilidad [*]	Frecuente
	Dermatitis acneiforme [*]	Frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)	Frecuente
	Eritema [*]	Frecuente
	Paniculitis [*]	Frecuente
	Artralgia [*]	Muy Frecuente
Trastornos	Trastornos musculares/mialgia ^h	Muy Frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*	Muy Frecuente
	Edema periférico ⁱ	Muy Frecuente
	Fatiga*	Muy Frecuente
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa (CK) en sangre elevada	Muy Frecuente
	Transaminasas elevadas*	Muy Frecuente
	γ-glutamyl transferasa elevadas*	Muy Frecuente
	Creatinina en sangre elevada*	Frecuente
	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre elevada	Frecuente
	Amilasa elevada	Frecuente
	Lipasa elevada	Frecuente

* términos compuestos que incluyen más de un término preferente

^a incluye queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma labial de células escamosas y carcinoma de células escamosas de la piel

^b incluye angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad y urticaria

^c incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y paresia facial

^d incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala

^e incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral

^f incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis

^g incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis

^h incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión traumática muscular, miopatía y miositis

ⁱ incluye retención de líquidos, edema periférico y edema localizado

Cuando encorafenib se utilizó a una dosis de 300 mg una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 300) en el estudio CMEK162B2301-Parte 2, la categoría de frecuencia fue inferior comparado con la población global con Combo 450 para las siguientes reacciones adversas: anemia, neuropatía periférica, hemorragia, hipertensión, prurito (frecuente); y colitis, amilasa elevada y lipasa elevada (poco frecuente).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Neoplasias malignas cutáneas

Se notificó CCEP cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

Acontecimientos oculares

En la población global con Combo 450, se notificó DEPR en el 29,6 % (81/274) de los pacientes. DEPR de Grado 1 (asintomático) en el 21,2 % (58/274) de los pacientes; de Grado 2 en el 6,6 % (18/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 1,8 % (5/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos notificados fueron retinopatía, desprendimiento de retina, líquido subretiniano, edema macular y coriorretinopatía, y obligaron a modificar la dosis o interrumpir la administración en el 4,7 % (13/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta aparición del primer acontecimiento de DEPR (de cualquier Grado) fue de 1,5 meses (intervalo de 0,03 a 17,5 meses).

Se notificó alteración visual, que incluye visión borrosa y disminución de la agudeza visual, en el 21,5 % (59/274) de los pacientes. La alteración visual fue generalmente reversible.

También se notificó uveítis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó DEPR en el 12,5% (32/257) de los pacientes, que fue un acontecimiento de Grado 4 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Disfunción del ventrículo izquierdo

En la población global con Combo 450, se notificó DVI en el 8,4 % (23/274) de los pacientes. Se produjeron acontecimientos de Grado 3 en el 1,1 % (3/274) de los pacientes. La DVI obligó a la suspensión del tratamiento en el 0,4% (1/274) de los pacientes y obligó a modificar la dosis o interrumpir la administración en el 6,6% (18/274) de los pacientes.

La mediana del tiempo hasta la primera aparición de DVI (de cualquier Grado) fue de 4,4 meses (intervalo de 0,03 a 21,3 meses) en pacientes con una FEVI inferior al 50 %. El valor medio de la FEVI disminuyó un 5,9 % en la población global con Combo 450: de una media del 63,9 % en la situación basal, al 58,1 %. La DVI fue por lo general reversible tras modificar la dosis o interrumpir la administración.

Hemorragia

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 17,9 % (49/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. La mayoría de los casos fueron de Grado 1 o 2 (14,6%), y el 3,3 % fueron de Grado 3 o 4. En unos pocos pacientes (0,7 % o 2/274) fue necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en el 1,1 % (3/274) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hematuria en el 3,3 % (9/274) de los pacientes, hemorragia rectal en el 2,9 % (8/274) de los pacientes y hematoquecia en el 2,9 % (8/274) de los pacientes. Un paciente sufrió una úlcera hemorrágica mortal con fallo multiorgánico. Se produjo hemorragia cerebral en el 1,5 % (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron acontecimientos hemorrágicos en un 6,6% (17/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3-4 en un 1,6% (4/257) de los pacientes.

Hipertensión

Se notificaron elevaciones de la presión arterial o empeoramiento de la hipertensión preexistente en el 11,7 % (32/274) de los pacientes tratados con Combo 450. Los acontecimientos de hipertensión notificados fueron de Grado 3 en el 5,5 % (15/274) de los pacientes, incluida crisis hipertensiva (0,4 % (1/274)). La hipertensión obligó a interrumpir la administración o al ajuste de dosis en el 2,9 % de los pacientes. Las reacciones adversas de hipertensión necesitaron tratamiento adicional en el 8,0 % (22/274) de los pacientes.

Tromboembolismo venoso

Sufrieron TEV el 4,7 % (13/274) de los pacientes tratados con Combo 450, incluido un 2,2 % (6/274) de los pacientes que presentaron embolismo pulmonar. La TEV notificada en la población global con Combo 450, fue de Grado 1 o 2 en el 3,6 % (10/274) de los pacientes y de Grado 3 o 4 en el 1,1% (3/274) de los pacientes. La TEV obligó a suspender el tratamiento en el 1,1 % (3/274) de los pacientes, y a administrar tratamiento adicional en el 4,7 % (13/274) de los pacientes.

Pancreatitis

Se notificó pancreatitis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas pueden ocurrir cuando se usa binimetinib en combinación con encorafenib.

Erupción

En la población global con Combo 450, se produjo erupción en el 19,7 % (54/274) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,7 % (2/274) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,4 % (1/274) de los pacientes y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 1,1 % (3/274) de los pacientes.

Dermatitis acneiforme

Presentaron dermatitis acneiforme el 4,4% (12/274) de los pacientes tratados con Combo 450, fue de Grado 1 y 2, y ningún caso obligó a suspender el tratamiento. Se notificó la modificación de la dosis en el 0,7% (2/274) de los pacientes.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Puede aparecer EPP cuando se administra binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 del folleto de información al profesional de encorafenib).

Fotosensibilidad

En la población global con Combo 450, se observó fotosensibilidad en el 4,0% (11/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes y ningún acontecimiento obligó a la suspensión del tratamiento. Se notificó la interrupción de la administración o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

Paresia facial

Se notificó paresia facial cuando se usó binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 del folleto de información al profesional de encorafenib).

Elevación de la CK/rabdomiólisis

En la población global con Combo 450, se notificó elevación asintomática de la CK sanguínea en el 27,0 % (74/274) de los pacientes. La incidencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 fue del 5,8 % (16/274). La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 2,7 meses (intervalo: 0,5 a 17,5 meses).

Se notificó rabdomiólisis en el 0,4 % (1/274) de los pacientes tratados con encorafenib en combinación con binimetinib. En este paciente, la rabdomiólisis se produjo junto con una elevación sintomática de la CK de Grado 4.

Disfunción renal

Se observó elevación de la creatinina sanguínea y fallo renal cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Las incidencias de anomalías analíticas hepáticas en la población global con Combo 450 se indica a continuación:

- Elevación de transaminasas: 15,7% (43/274) global; Grado 3 o 4: 5,5% (15/274)
- Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 o 4: 8,4% (23/274)

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, las incidencias de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas se presentan a continuación:

- Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 o 4: 5,4% (14/257)
- Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 o 4: 4,7% (12/257)

Trastornos gastrointestinales

En la población global con Combo 450, se observó diarrea en el 38 % (104/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 o 4 en el 3,3 % (9/274) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,4 % de los pacientes y a interrumpir la administración o modificar la dosis en el 4,4 % de los pacientes. Se produjo estreñimiento en el 24,1 % (66/274) de los pacientes, que fue de Grado 1 o 2. Se notificó dolor abdominal en el 27,4 % (75/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,6 % (7/274) de los pacientes.

Sufrieron náuseas el 41,6 % (114/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,6 % (7/274) de los pacientes. Sufrieron vómitos el 28,1 % (77/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2 % (6/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron náuseas en el 27,2% (70/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 15,2% (39/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. Se produjo diarrea en el 28,4% (73/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Los trastornos gastrointestinales se trataron normalmente con el tratamiento habitual.

Anemia

En la población global con Combo 450, se notificó anemia en el 19,7 % (54/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 o 4 en el 4,7 % (13/274) de los pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a la anemia, aunque en el 1,5 % (4/274) fue necesario interrumpir la administración o modificar la dosis.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó anemia en el 9,7% (25/257) de los pacientes, que fue de Grado 3-4 en el 2,7% (7/257) de los pacientes.

Dolor de cabeza

En la población global con Combo 450, se produjo dolor de cabeza en el 21,5% (59/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,5% (4/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se notificó dolor de cabeza en un 12,1% (31/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Fatiga

En la población global con Combo 450, se produjo fatiga en el 43,8% (120/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,9% (8/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó fatiga en un 33,5% (86/257) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3-4 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8 %) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7 %) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5 %) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad y eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥65 años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos y efectos adversos graves fue similar en pacientes

<65 años y en aquellos de ≥ 65 años. Los efectos adversos más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes ≥ 65 años en comparación con los pacientes menores de 65 años, incluyeron diarrea, prurito, elevación de la GGT y elevación de la fosfatasa alcalina en sangre. En el pequeño grupo de pacientes de ≥ 75 años ($n = 15$), los pacientes fueron más propensos a experimentar efectos adversos graves y efectos adversos que condujeron a la suspensión del tratamiento.

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:

Efectos de otros medicamentos sobre binimetinib

Binimetinib se metaboliza principalmente por acción T1A1 mediante glucuronidación. Es poco probable que el alcance de las interacciones farmacológicas mediadas por la enzima UGT1A1 sea clínicamente relevante; sin embargo, ya que esto no se ha evaluado en un estudio clínico específico, los inductores (como rifampicina y fenobarbital) y los inhibidores (como indinavir, atazanavir y sorafenib) de la UGT1A1 se deben administrar con precaución.

Aunque encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, no se han observado diferencias clínicas en la exposición a binimetinib cuando este se administra de forma concomitante con encorafenib.

Los inductores de las enzimas CYP1A2 (como la carbamazepina y la rifampicina) y los inductores del transporte de gp-P (como la hierba de San Juan o la fenitoína) pueden disminuir la exposición a binimetinib, lo que podría provocar una disminución de la eficacia.

Efectos de binimetinib sobre otros medicamentos

Binimetinib es un potencial inductor de CYP1A2, y se debe tener precaución cuando se usa con sustratos sensibles (como la duloxetina o la teofilina).

Binimetinib es un inhibidor débil de OAT3, y se debe tener precaución cuando se usa con sustratos sensibles (como la pravastatina o el ciprofloxacino).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

El tratamiento con binimetinib en combinación con encorafenib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de binimetinib es de 45 mg (tres tabletas de 15 mg) dos veces al día, lo que corresponde a una dosis total diaria de 90 mg, con una diferencia aproximada de 12 horas entre tomas.

Modificación de la dosis

Para controlar las reacciones adversas, puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento (ver a continuación, las Tablas 1 y 2).

Para pacientes que reciben 45 mg de binimetinib dos veces al día, la dosis reducida de binimetinib recomendada es de 30 mg dos veces al día. No se recomiendan reducciones de la dosis por debajo de 30 mg dos veces al día. El tratamiento se debe suspender si el paciente no tolera la dosis de 30 mg dos veces al día por vía oral.

Si las reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis se han controlado eficazmente, se puede considerar la posibilidad de volverla a subir la dosis a 45 mg dos veces al día. No se recomienda subir de nuevo la dosis a 45 mg dos veces al día cuando lo que obligó a reducirla fue una disfunción del ventrículo izquierdo (DVI) o cualquier toxicidad de Grado 4.

En las Tablas 1 y 2, a continuación, se indican las modificaciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas.

Si se produce toxicidad relacionada con el tratamiento cuando se utiliza binimetinib en combinación con encorafenib, ambos tratamientos deben reducirse, interrumpirse o suspenderse de manera simultánea. Las excepciones en las que solo es necesario reducir la dosis de encorafenib (reacciones adversas relacionadas principalmente con encorafenib) son: el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP), la uveítis, la iritis e iridociclitis e intervalo QTc prolongado.

Si se produce alguna de estas toxicidades, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis del encorafenib.

Si se interrumpe de forma temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver las Tablas 1 y 2), ya que encorafenib no es bien tolerado a dosis de 450 mg en

monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de forma temporal la administración de encorafenib (ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de manera permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib. Para obtener más información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para binimetinib (utilizado en combinación con encorafenib) para reacciones adversas seleccionadas

Grado de la reacción adversa ^a	Binimetinib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
• Grado 2	Se debe continuar con binimetinib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, luego, reanudar a la misma dosis si es el primer acontecimiento o a una dosis reducida si es de Grado 2 recurrente.
• Grado 3	Se debe suspender la administración de binimetinib hasta mejoría a Grado 0 o 1 y reanudar a la misma dosis si es el primer acontecimiento o a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.
• Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Acontecimientos oculares</i>	
• Desprendimiento sintomático del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) de Grado 2 o 3	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 2 semanas y repetir el control oftalmológico, incluida la evaluación de la agudeza visual. Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar binimetinib a la misma dosis. • Si mejora a Grado 2, se debe reanudar binimetinib a una dosis menor. • Si no mejora a Grado 2, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
• DEPR sintomático (Grado 4) asociado a una reducción de la agudeza visual (Grado 4)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
• Oclusión venosa retiniana (OVR)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Acontecimientos cardíacos</i>	
• Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de Grado 2 o descenso absoluto asintomático de la FEVI en más del 10 % respecto al valor basal y que esté por debajo del límite inferior normal (LIN)	Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas. • Si es asintomática: Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. Se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida si se cumplen todas las condiciones siguientes en el transcurso de 4 semanas: o FEVI en o por encima del LIN. o Descenso absoluto del 10 % o menos respecto al valor basal. • Si la FEVI no se recupera en 4 semanas, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Grado de la reacción adversa ^a	Binimetinib
Disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o disfunción del ventrículo izquierdo sintomática	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.
<i>Rabdomiólisis/elevación de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés)</i>	
Grado 3 (CK >5 – 10 veces el límite superior normal (LSN)) asintomática	Se debe mantener la dosis de binimetinib y procurar una hidratación adecuada del paciente.
Grado 4 (CK >10 veces el LSN) asintomática	Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1. Se debe procurar una hidratación adecuada del paciente.
Grado 3 o Grado 4 (CK >5 veces el LSN) con síntomas musculares o insuficiencia renal	- Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1. - Si se resuelve en 4 semanas, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o - Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Tromboembolismo venoso (TEV)</i>	

Trombosis venosa profunda (TVP) no complicada o embolia pulmonar (EP) ≤ Grado 3	- Se debe suspender la administración de binimetinib. - Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a una dosis menor, o - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
EP de Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Grado de la reacción adversa ^a	Binimetinib
<i>Anomalías en las pruebas analíticas hepáticas</i>	
Grado 2 aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN))	Se debe continuar con binimetinib. Si no se produce mejoría en 2 semanas, se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales y, después, reanudar el tratamiento a la misma dosis.
Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN)	- Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento binimetinib a dosis reducida, o - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN)	- Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se

Acontecimiento recurrente de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirubina en sangre >2 veces el LSN)	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT >20 veces el LSN)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/ Neumonitis	
Grado 2	- Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o - Si no se resuelve en 4 semanas, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Grado 3 o Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

a Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI- CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03

Tabla 2: Modificaciones de las dosis recomendadas para binimetinib (utilizado en combinación con encorafenib) para otras reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Binimetinib
- Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 - Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 4	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. O bien, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Reacciones adversas recurrentes de Grado 3	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Reacciones adversas	Se debe suspender de forma permanente el

Grado de la reacción adversa	Binimetinib
- Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 - Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 4	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. O bien, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Reacciones adversas recurrentes de Grado 3	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Reacciones adversas recurrentes de Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

El tratamiento continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficios de este o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de binimetinib, no debe tomarla si faltan menos de 6 horas hasta la toma programada de la dosis siguiente.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos tras la administración de binimetinib, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Dado que el encorafenib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C), no se recomienda la administración de binimetinib en estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de binimetinib en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Método de administración Mektovi es para uso oral.

Las tabletas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01EE03	BINIMETINIB	TABLETA RECUBIERTA	15 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión LLD_COL_EU Pierre FabreSPC_3Sep2021_v1.0 y la información para prescribir Versión LLD_COL_EU Pierre FabreSPC_3Sep2021_v1.0 allegados mediante Radicado 20221094255.

La Sala encuentra que binimetinib hace parte del grupo de los inhibidores *MEK* (aprobado en 2015, expedición registro desde 2016). Por tanto, la Sala no recomienda la protección por estar exceptuado con base en lo establecido en el apartado b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Mektovi se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad

actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Siendo las 16:00 del día 03 de octubre de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual